

**Die histologischen Veränderungen
von Knochenmark und Knochen
bei Makroglobulinämie Waldenström
in Beziehung zum klinischen und
biochemischen Bild der Erkrankung**

Roswitha Bauer-Gell

1982

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik
an der Medizinischen Klinik Innenstadt der
Universität München (Direktor: Professor
Dr. E. Buchborn) und aus der Abteilung
Hämatomorphologie am Institut für Hämatologie
der Gesellschaft für Strahlen- und Umwelt-
forschung mbH, München

DIE HISTOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN VON KNOCHENMARK
UND KNOCHEN BEI MAKROGLOBULINÄMIE WALDENSTRÖM
IN BEZIEHUNG ZUM KLINISCHEN UND BIOCHEMISCHEN
BILD DER ERKRANKUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roswitha Bauer-Gell
aus Regensburg
1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1982



A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
1. Allgemeine Symptomatologie	2
1.1 Alter und Geschlecht	3
1.2 Erstersymptome	3
1.3 Blutbild	3
1.4 Eiweißbild (Serum und Urin)	4
1.5 Blutgerinnung	5
1.6 Lymphknoten, Milz und Leber	5
1.7 Skelettveränderungen	6
1.8 Sonstige Organbeteiligungen	7
1.9 MW - Übergang in andere Erkrankungen	7
1.10 Therapie	8
1.11 Prognose und Verlauf	10
1.12 Stellung unter den Lymphomen	11
Zusammenfassung zu 1	12
2. Knochenmarksveränderungen	14
2.1 Häufigkeit	14
2.2 Verteilungsmuster	14
2.3 Cytologie der Infiltrate	16
2.4 Die Beziehung von Zytologie und Typ der Knochen- marksinfiltration und Infiltration lymphatischer Organe	18
2.5 PAS-positive Einschlüsse	20
2.6 Fasern	22
2.7 Gefäßsystem	23
2.8 Myelopoese	24
2.9 Knochen	24
Zusammenfassung zu 2	24
C. Patientengut und Methodik	26
1. Patientengut	26
2. Materialgewinnung	26
3. Morphometrische Auswertung	26
4. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der morpho- metrischen Auswertung	27
5. Semiquantitative Auswertung	28
6. Klinische und biochemische Auswertung	35
7. Datenverarbeitung	39

D. Ergebnisse	40
1. Gesamtkollektiv	40
1.1 Klinische Haupt- und Nebendiagnosen vor der Myelotomie	40
1.2 Vorgeschichte	42
1.3 Organmanifestationen	43
1.4 Blutbild	45
1.5 Eiweißbild	46
1.6 Blutsenkungsgeschwindigkeit	47
1.7 Biopsien und Punktionen	47
1.8 Diagnostisches Ergebnis der Myelotomie	50
2. Quantitativ und qualitativ ausgewertete Fälle von Makroglobulinämie Waldenström mit Knochenbefall	52
2.1 Die Knochenmarkshistologie	52
2.1.1 Verteilungsmuster der Lymphzellinfiltrate	52
2.1.2 Zur Abgrenzung von lymphoiden Infiltraten und Myelopoese	54
2.1.3 Morphologie der Infiltrate	55
2.1.4 Aufbau der Infiltrate	55
2.1.5 Struktur der Einzelzellen	57
2.1.6 Einschlusskörper	60
2.1.7 Eisenspeicherung der Retikulumzellen	61
2.1.8 Phagozytose	63
2.1.9 Fasern	63
2.1.10 Arteriell System	64
2.1.11 Sinussystem	65
2.1.12 PAS-positive Niederschläge	66
2.1.13 Myelopoese	68
2.1.14 Mitosen	69
2.1.15 Fettzellenverteilung	70
2.1.16 Knochen	71
2.2 Die Klinik	72
2.2.1 Organvergrößerungen	72
2.2.2 Blutbild	73
2.2.3 Eiweißbild	74
3. Makroglobulinämie Waldenström ohne Knochenmarksbefall	75
4. Ergebnisse der morphometrischen Auswertung	77

5.	Vergleich von Männern und Frauen im Kollektiv Makroglobulinämie Waldenström mit Knochenmarks- infiltration	78
6.	Unterteilung der Patienten nach der Infiltrat- menge	81
6.1	Infiltratmenge bis 20 Vol% - Infiltratmenge ≥ 20 Vol%	81
6.1.1	Morphometrische Ergebnisse	81
6.1.2	Knochen und Myelopoese - qualitative Bewertung	82
6.1.3	Organvergrößerungen	85
6.1.4	Krankheitsverlauf	85
6.2	Infiltratmenge in Vol% unterteilt in 7 Gruppen	86
6.2.1	Die Knochenmarkshistologie	86
6.2.2	Die Klinik	88
6.2.3	Die Therapie	90
7.	Vergleich einzelner Verlaufsformen nach dem Infiltratverteilungstyp	91
7.1	Die Knochenmarkshistologie	91
7.1.1	Morphometrische Befunde	91
7.1.2	Spongiosastruktur und Knochenumbau	93
7.1.3	Myelopoese	93
7.1.4	Sinussystem und arterielles Gefäßsystem	95
7.1.5	Unreife Zellen	97
7.1.6	Fasern	97
7.1.7	Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen	98
7.1.8	Die Eisenspeicherung der Retikulumzellen	98
7.2	Klinik	100
7.2.1	Alter und Geschlecht	100
7.2.2	Krankheitsdauer	101
7.2.3	Organvergrößerungen	101
7.2.4	Eiweiß- und Blutbild	103
8.	Kurze und lange Krankheitsdauer	104
8.1	Die Klinik	105
8.2	Morphologie des Infiltrates	106
9.	Verlaufsform: akute und chronische Proliferation	108
9.1	Infiltratverteilungsmuster	110
9.2	Klinische Merkmale	111

E. Diskussion	113
1. Kritik der Ergebnisse	113
2. Diskussion der Ergebnisse	114
2.1 Die Diagnose	114
2.1.1 Klinische Diagnosen	114
2.1.2 Andere histologische Befunde	114
2.1.3 Diagnostisches Ergebnis der Myelotomie	115
2.1.4 Nebendiagnosen	115
2.2 Die Klinik	116
2.3 Die Knochenmarkshistologie	116
2.4 Vergleich von Männern und Frauen im Kollektiv	
MW mit Knochenmarksbefall	117
2.5 MW ohne Knochenmarksinfiltration	118
2.6 Die verschiedenen Verteilungsmuster bei MW	119
2.7 Prognose und Verlauf	121
F. Zusammenfassung	123
G. Literaturverzeichnis	124
H. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	133

A. Einleitung

Die Makroglobulinämie Waldenström ist ein biochemisch und klinisch definiertes Krankheitsbild, dessen Stellung innerhalb der Gruppe der "Malignen Lymphome" noch nicht zweifelsfrei bestimmt ist. Insbesondere ist die Rolle der Knochenmarksveränderungen dieser Krankheit noch wenig bekannt. An der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik wurden bisher 83 Fälle dieser Krankheit beobachtet. Dieses Material unter histologischen und klinischen Gesichtspunkten auszuwerten, war die Aufgabe dieser Arbeit. Dabei sollte besonders die Frage nach dem nosologischen und prognostischen Wert der Knochenmarksveränderungen beantwortet werden.

B. Literaturübersicht

1. Allgemeine Symptomatologie

WALDENSTRÖM beobachtete erstmals 1944 an 2 Patienten ein Krankheitssyndrom, welches später nach ihm "Makroglobulinämie Waldenström" genannt wurde. Klinisch auffällig waren die exzessiv erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, verursacht durch ein stark erhöhtes Serumglobulin, der erniedrigte Albuminwert, das erniedrigte Fibrinogen, die Tendenz zur Hämmorrhagie, die schwere normochrome Anämie und das pathologische Euglobulin mit sehr hoher Viskosität. Im durch Sternalpunktat gewonnenen Knochenmark fand er überwiegend lymphozytoide Zellen, daneben Plasmazellen in normaler oder leicht erhöhter Menge. Das weiße Blutbild ergab keinen Hinweis auf Leukämie. Aufgrund dieser klinischen Gegebenheiten und des Sternalpunktates, das keinerlei Ähnlichkeit zum Myelom zeigte, veröffentlichte er das neue Syndrom als "beginnende Myelomatose oder essentielle Hyperglobulinämie mit Fibrinogenopenie" (74). Vier Jahre später grenzte er anhand von 6 Patienten das Syndrom bereits deutlicher vom Myelom ab (75). SVEDBERG und PEDERSEN (70) hatten durch ihre Ultrazentrifugenuntersuchung erkannt, daß es sich bei der stark erhöhten Globulinfraktion um ein großmolekulares Eiweiß mit einem Molekulargewicht von 1.000.000 handelt. PEDERSEN und WALDENSTRÖM nannten diese Fraktion Makroglobulin und bezeichneten mit dem klinischen Namen "Makroglobulinämie" rein deskriptiv Zustände, bei denen das Makroglobulin den dominierenden Bestandteil des Bluteiweißes ausmacht. Bei Myelompatienten konnte dieses Makroglobulin nicht gefunden werden (60).

In den darauffolgenden Jahren wurden immer mehr Fälle von Makroglobulinämie Waldenström bekannt und beschrieben. Ausführliche Darstellungen finden sich bei WALDENSTRÖM, 1958 (76), KAPPELER und Mitarbeiter, 1958 (37), RIVA, 1958 (63), bzw. FATEH-MOGHADAM, 1974 (25).

1.1 Alter und Geschlecht

Die Makroglobulinämie Waldenström ist eine Erkrankung des höheren Alters. Über eine Geschlechtsdisposition gehen die Literaturangaben auseinander. Nach KAPPELER et al. (37) und in einer späteren Literaturübersicht von FATEH-MOGHADAM (25) liegt der Altersgipfel bei 50 - 75 Jahren, es überwiegen die Männer mit 80%. Dagegen finden KRAJNY und PRUZANSKI (40) unter 45 ausgewerteten MW-Fällen ¹⁾ mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, ebenso STACHER et al. (67): 80 Fälle von lymphoplasmazytoidem Lymphom mit durchschnittlichem Alter von 61.9 Jahren (Altersgipfel 60 - 70 Jahre) und einer Geschlechtsverteilung von 59% Frauen zu 41% Männern.

1.2 Erstersymptome

Übereinstimmend werden von allen Autoren (37, 76, 23, 25, 40) als häufigste Erstersymptome Müdigkeit, Schwäche, Leistungsmin- derung und Gewichtsabnahme angegeben. Häufig vorkommende ob- jektivierbare Symptome sind Anämie, Blutungsneigung und Organ- vergrößerungen. Als seltenere Symptome berichten KAPPELER et al. (37) von akralen Durchblutungsstörungen, Amyloidose, In- fektanfälligkeit und Sehstörungen, KRAJNY und PRUZANSKI (40) von Knochenschmerzen, neurologischen und psychiatrischen Symptomen und Hyperviskositätssyndrom.

1.3 Blutbild

Die Anämie wird von allen Autoren als hervorstechendes Sympt- om angegeben mit einer Häufigkeit zwischen 58% und 80%: FATEH-MOGHADAM (25) beschreibt eine Anämie in etwa 80% der Fälle, zumeist eine normochrome Anämie. Sie kann die Folge von Blutungen, Hämolyse und/oder gestörter Erythropoese sein. KRAJNY und PRUZANSKI (40) fanden bei ebenfalls 80% ihrer Pa- tienten eine Anämie, STACHER et al. (67) nur bei 58% ihrer Immu- nozytomfälle. Die Häufigkeit von Leukämie und Thrombope-

1) MW = Morbus Waldenström

nie wird dagegen in älteren und jüngeren Fallsammlungen kontrovers diskutiert: KAPPELER et al. (37) fanden in der Regel normale Leukozyten- und Thrombozytenzahlen, eine mäßige Leukozytose (11.000 - 16.000 Leukozyten/mm³) und relative Lymphozytose unterschiedlichen Ausmaßes vereinzelt, selten Thrombopenien, dann meist im Endstadium. FATEH-MOGHADAM (25) beschreibt bei meist normalen Leukozytenzahlen eine Lymphozytose in 37% der Fälle, eine Verminderung der Thrombozytenzahl bei der Hälfte der Patienten mit hämorrhagischer Diathese. KRAJNY und PRUZANSKI (40) fanden eine Thrombopenie bei 30% und eine Leukopenie bei 13% ihrer Patienten, STACHER et al. (67) geben die Thrombopenie mit 22%-iger, eine Leukämie mit 30%-iger Häufigkeit an.

1.4 Eiweißbild (Serum und Urin)

Unbestritten gehört die elektrophoretische Isolierung und immunoelektrophoretische Identifizierung einer schmalbasigen sogenannten M-Komponente im β - γ -Bereich zu den wesentlichen diagnostischen Merkmalen der Krankheit (25). Die aufwendige Ultrazentrifugenuntersuchung ist heute nicht mehr notwendig (65).

Laut DRIVSHOLM (22) und STACHER et al. (67) sind die normalen Immunglobuline bei Paraproteinämien meist erniedrigt. Die Häufigkeit der Bence-Jones-Proteinurie wird meist mit 10% - 20% angegeben (25), KRAJNY und PRUZANSKI (40) dagegen geben sie mit 71% an.

Eine Hyperproteinämie von 9 - 12% ist bei MW häufig, von normalen Werten wird in der älteren Literatur berichtet (37). Eine starke Abnahme des Albuminanteiles beobachteten WALDENSTRÖM (74, 75) und KAPPELER et al. (37).

Ein Kardinalsymptom der Erkrankung ist die stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (75, 37, 25). FATEH-MOGHADAM (25) fand auch eine normale oder nur leicht erhöhte Senkung bei hohen Paraproteinkonzentrationen, sowie hohe Werte bei

minimalen Paraproteinspiegeln. Die sogenannte Sturz- oder Rekordsenkung (130/140 n.W.) ist nach Meinung des gleichen Autors nicht pathognomonisch für die paraproteinämischen Hämoblastosen, umgekehrt spräche das Fehlen nicht gegen die Diagnose. Dies erkläre sich durch das Zusammenwirken von erhöhter Viskosität, Anämie, verstärkter Aggregationstendenz der Erythrozyten und quantitativen Veränderungen der Serumproteine beim Zustandekommen der Blutsenkung.

1.5 Blutgerinnung

Auf die Neigung zur hämorrhagischen Diathese in Form von Schleimhautblutungen hat bereits WALDENSTRÖM (75) hingewiesen. KAPPELER et al. (37) fassen die bis 1958 diskutierten Ursachen der hämorrhagischen Diathese wie folgt zusammen:

- 1.) Thrombopenie (relativ selten, meist im Endstadium)
- 2.) Hyperheparinämie durch Mastzellvermehrung im Knochenmark
- 3.) direkter Einfluß der Paraproteine auf die Gerinnungsfaktoren
- 4.) Störung der Kapillarpermeabilität infolge von Paraproteinablagerungen in der Gefäßwand.

Sie betonen, daß die Analysen des Gerinnungsverhaltens widersprechende, oft negative Ergebnisse liefern. Eine erhöhte Blutungsneigung komplexer Natur kommt bei etwa 60% der Patienten von FATEH-MOGHADAM (25) vor. Nach DEUTSCH et al. (20) sind daran Thrombozytopenie, Thrombopathie, Koagulopathie und vaskuläre Veränderungen einzeln oder in Kombination beteiligt.

1.6 Lymphknoten, Milz und Leber

KAPPELER et al. (37), die eine maligne und benigne Verlaufsform von MW unterscheiden (siehe später), beschreiben eine Lymphadenomegalie bei ungefähr 50% der "malignen" Verläufe (11/20 Fällen), wobei die Lymphknoten Erbsen- bis Walnußgröße erreichen, meist nur an einzelnen Stationen palpabel,

sowie weich, indolent, verschieblich und selten verbacken sind. Eine Splenomegalie oder Hepatomegalie (meist geringen Ausmaßes) beobachteten sie bei je 60% der Fälle (12/20), eine gleichzeitige Vergrößerung von Milz und Leber bei 35% (7/20). Bei der "relativ benignen" Verlaufsform gehören Leber-, Milz- oder Lymphknotenvergrößerungen zu den Seltenheiten. In der neueren zusammenfassenden Darstellung von FATEH-MOGHADAM (25) finden sich Lymphknotenvergrößerungen in 30% bis 50% der Fälle, Milz- und Lebervergrößerungen bei je etwa 50% der Probanden. Dementsprechend werden histologisch meist lymphomatöse Infiltrationen in diesen Organen gefunden. Lebervergrößerungen kommen allerdings gelegentlich auch ohne direkte Beziehung zum Grundleiden vor. Die Zahlen anderer Autoren weichen nicht weit von diesen Angaben ab: KRAJNY und PRUZANSKI (40) erwähnen bei mehr als 50% ihrer Patienten eine Lymphknoten-, Milz- oder Lebervergrößerung, STACHER et al. (67) eine Splenomegalie in 41,3%, eine Hepatomegalie in 43,5% der Immunozytome.

1.7 Skelettveränderungen

Der am häufigsten beschriebene Skelettbefund ist die Osteoporose (79, 37, 30, 73). Hierbei sind jedoch das hohe Alter der meisten Patienten und Therapiefolgen zu berücksichtigen. VYKOUPIIL et al. (73) weisen auch auf die durch Paraproteinablagerungen erkrankten Gefäßwände hin, die rein funktionell Ernährungsstörungen und in der Folge Osteoporose bedingen können. BURKHARDT (11) deutet sie als Folge der Konkurrenz zwischen proliferativem Prozeß und spongiösen Knochen um die nutritiven Kapillaren.

Andere Autoren (66, 34, 39, 30) beschreiben einzelne Fälle von MW mit Osteolysen: HAUSWALDT et al. (30) untersuchten 5 Patienten mit MW auf Skelettveränderungen im Röntgenbild. Sie fanden bei allen Kranken eine wechselnd stark ausgeprägte Osteoporose, daneben bei 3 Patienten kleine osteolytische Herde in Schädel und Becken, bei einem Patienten außerdem eine diffuse Sklerosierung der Schädelkalotte. SCHWARZ et al.

(66) berichten von einem 61-jährigen Mann mit Osteolysen in Schädel, Wirbelsäule und Becken neben deutlicher Osteoporose bei MW. HOWARD und BERMAN (34) beschreiben bei einem 44-jährigen Mann mit serologisch gesichertem MW, jedoch überwiegend Plasmazell-haltigen Infiltraten, Osteolysen. Eine weitere Fallbeschreibung von KRAUSZ und ZLOTNICK (39) handelt von einer 68-jährigen Frau mit MW und schweren Osteolysen in Schädel, Humerus, Radius.

1.8 Sonstige Organbeteiligungen

Außer Knochenmark, Milz, Leber und Lymphknoten können auch die meisten anderen Organe von der Krankheit infiltrativ befallen sein. So liest man über Fallbeschreibungen von MW mit Lungen- und Pleurabeteiligung (55, 1, 3, 26), MW mit Beteiligung des zentralen oder peripheren Nervensystems (15, 4, 57, 5), MW mit Hautveränderungen (25, dort auch weitere Literaturhinweise), MW mit Befall des Intestinaltraktes (42, 46).

Die häufiger vorkommende Herzinsuffizienz, sofern sie nicht altersbedingt ist, kann durch kleine Infiltrate des Myocards, paraproteinämische Myocarddegeneration oder als Folge einer allgemeinen Amyloidose entstehen (25, 67).

Entsprechendes gilt von den häufigen Nierenfunktionsstörungen, die aber selten zur Niereninsuffizienz führen (37, dort auch weitere Literaturangaben).

Ein Fundus paraproteinemicus kommt in etwa ein Drittel der Fälle vor (25, dort auch weitere Literaturangaben).

1.9 MW - Übergang in andere Erkrankungen

Übergänge von MW in Lymphome höheren Malignitätsgrades werden vereinzelt beschrieben: MOESCHLIN (55) berichtet über einen sonst typischen Fall, der final in eine Plasmazellenleukämie mit massiver Infiltration aller Organe überging. ÖSTERBERG und RAUSING (58) beschreiben einen Patienten mit MW, dessen Erkrankung unter Chlorambucil-Behandlung nach an-

fänglicher Remission in ein Retikulumzellsarkom Übergang und schnell zum Tode führte. Als mögliche Terminalphase der Erkrankung schildern DAO et al. (17) vier sarkomatöse und/oder leukämische Formen von MW mit zahlreichen anormalen zirkulierenden Zellen, die Immunblasten ähnlich sind. LIGORSKY et al. (47) beschreiben einen Fall von "Makro-globulinämie und malignem Lymphom" mit finaler myelomonozytischer Leukämie.

LENNERT (45) ist der Meinung, daß grundsätzlich jedes Immunozytom in ein immunoblastisches Sarkom übergehen kann.

1.10 Therapie

Non-Hodgkin-Lymphome sind in hohem Maße strahlen- und chemotherapiesensible Tumoren (33), weshalb neben der symptomatischen Behandlung, Plasmapheresis und Milzexstirpation diese Therapeutika im Vordergrund stehen.

Während früher Alkylantien, wie Chlorambucil, Cyclophosphamid und Melphalan, allein oder in Kombination mit Corticoiden empfohlen wurden (37, 41, 40, 65, 52) oder stattdessen die Gabe von Procarbazin und Natulan (54), ist heute die Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, Bleomycin, Dakarbazin, Methotrexat und Prednisolon kombiniert nach verschiedenen Therapieschemata (Knospe-, CVP-, ABVD-, COMP-, COP-Bleo-Schema) allgemein üblich (36, 33, 2).

Die Erfolge, die mit der bisherigen Therapie des MW erzielt werden konnten, sind unterschiedlich: Eine von KAPPELER et al. (37) versuchte reine Cortisonbehandlung ergab bei 3 Patienten keinen therapeutischen Effekt, bei 1 Patienten einen leichten Rückgang der Lymphome. MC CALLISTER et al. (52) betonen zwar die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung mit Chlorambucil, sahen jedoch nach Absetzen des Medikamentes frühe und therapieresistente Rezidive. MITROU et al. (54) dagegen verwendeten Procarbazin und erzielten bei 4 von 7 Patienten eine

komplette Remission bis zu 7-jähriger Dauer, bei einem Patienten eine Teilremission. Unter anderem bewirkte Procarbazin einen starken Abfall des monoclonalen Immunglobulins. Alkylantien waren nach Untersuchungen von KÜHN (41) in nur 40% bis 50% der Fälle wirksam. Durchschnittlich 51,5 Monate (Spannweite 9 - 132 Monate) nach Gabe von Chlorambucil, Melphalan oder Cyclophosphamid, meist in Kombination mit Prednison, starben 22 von 28 von KRAJNY et al. (40) behandelten Patienten, 6 lebten noch nach durchschnittlich 56,3 Monaten. Von den 14 unbehandelten Patienten der gleichen Autoren lebten zum Zeitpunkt der Niederschrift noch 13 mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 39,7 Monaten (Spannweite 5 - 96 Monate), 1 verstarb 5 Monate nach Diagnosestellung. Neben der Rezidivgefahr nach Absetzen der Chlorambucilmonotherapie kann es auch unter der Behandlung zu einer Verschlechterung der Erkrankung kommen: ÖSTERBERG und RAUSING (58) beschreiben einen Fall von MW mit Übergang in ein Retikulumzellsarkom unter Chlorambuciltherapie. BARRIER et al. (2) beobachteten nach Gabe von Chlorambucil eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Verschlimmerung der Fingerdurchblutungsstörungen und eine weitere Zunahme der Hepatomegalie. Dagegen konnten sie mit der daran angeschlossenen Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Prednison und anschließender Ganzkörperbestrahlung eine Remission beim gleichen Patienten erzielen.

Mit dem Ziel, auf standardisierter diagnostischer Grundlage therapeutische Strategien zu entwickeln, versucht man heute (36, 33) die Behandlung der "non Hodgkin Lymphome" (NHL) zu systematisieren, indem man die Krankheit in Stadien entsprechend dem M. Hodgkin unterteilt, modifiziert nach MUSSHOF und SCHMIDT-VOLLMER (56). Die Strahlentherapie wird vor allem für lokalisierte, frühe, wenig maligne Stadien eingesetzt, die Zytostatikatherapie wählt man bei hohem Malignitätsgrad bereits im frühesten Stadium. Zwar zählt die Makroglobulinämie Waldenström zu den low-malignant NHL, jedoch empfehlen JANDL und FUCHS (36) die besonders aggressive Variante, nämlich das pleomorphe Immunozytom, wie ein high-malignant NHL

zu behandeln. Ergebnisse über Erfolge dieser therapeutischen Strategie liegen derzeit noch nicht vor.

1.11 Prognose und Verlauf

Nach einem Verlauf von 2 bis 10 Jahren ist trotz der oft relativ langen Überlebenszeit die Prognose der Erkrankung MW stets infaust (35). Die häufigsten Todesursachen sind interkurrente Infekte, Sepsis, schwere Blutungen, Lebercoma, Kachexie mit Herz- und Kreislaufversagen, sowie Coma paraproteinämicum und Nierenkomplikationen (25).

KAPPELER et al. (37) unterscheiden aufgrund von Verlaufsbeobachtungen an 20 Fällen zweiklinische Formen von MW: eine maligne Form mit einer durchschnittlichen Verlaufsdauer von 30 Monaten (13 Fälle) und eine relativ benigne, meistens auch symptomarme Form (7 Fälle) mit einer mittleren Krankheitsdauer, vom Auftreten der ersten Symptome an gerechnet, von 67 Monaten. Die durchschnittliche Überlebenszeit ab der Diagnosestellung wird für den malignen Verlauf mit durchschnittlich 16 Monaten, für den benignen Verlauf mit 31 Monaten angegeben. KRAJNY und PRUZANSKI (40) geben als Überlebenszeit ihrer Patienten (24 Fälle) vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tod durchschnittlich 71,8 Monate (Spannweite 5 - 312 Monate), von der Diagnose bis zum Tod durchschnittlich 49,5 Monate (Spannweite 5 - 132 Monate) an. Die Beziehung zwischen der Überlebenszeit und dem histologischen Bild des Knochenmarkbefalles untersuchten CHELAZZI et al. (16). Unter 17 Fällen fanden sie 5 Patienten mit nodulärem Knochenmarkbefall und einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 75 Monaten nach Diagnosestellung und 12 Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall und einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 35 Monaten. STACHER et al. (67) werteten die prognostische Bedeutung des cytologischen und histologischen Immunozytom-Typs an 80 Fällen aus. Demnach hat der polymorphzellige Typ des Immunozytoms die schlechteste Prognose, der lymphoplasmozytoide die beste, der lymphoplasmozytäre lag dazwischen. 204 Kranke mit

Makroglobulinämie, darunter 58 typische MW-Fälle, werteten CARTER et al. (13) bezüglich der prognostischen Bedeutung verschiedener Klinik- und Laborparameter aus: Von ungünstiger prognostischer Bedeutung sind nach dieser Untersuchung eine hohe IgM-Paraproteinkonzentration im Serum, der Kappa-Leichtkettentyp, das Vorkommen einer Bence-Jones-Proteinurie, von Cryoglobulinen, Doppelparaproteinämien, die Abwesenheit von Kälteagglutininen, eine niedrige Albumin- und eine hohe Harnstoffkonzentration im Serum, sowie weibliches Geschlecht und hohes Alter (70 Jahre und darüber). Patienten mit einem Alter von 49 Jahren und darunter hatten jedoch geringere Überlebensraten als Patienten der mittleren Altersgruppe (50 - 69 Jahre). Keine prognostische Bedeutung haben nach Meinung der gleichen Autoren die Länge der Anamnese, die Serumkonzentration der anderen Immunglobuline, die Höhe der Bence-Jones-Proteinurie, die Serumcalciumkonzentration, die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Aminotransferase im Serum, die Höhe der Hämoglobinkonzentration und der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Somit hätte die beste Prognose ein männlicher Patient im Alter von 50 - 69 Jahren mit einem Serum-IgM-Spiegel von 2000 - 3900 mg%, Leichtkettentyp IgML, ohne Bence-Jones-Proteinurie oder Kryoglobulinämie, mit nur einem Paraprotein, Serumkältehämagglutininaktivität, einem Serumalbumin über 40 g/l und einem Serumharnstoff unter 10 mmol/l.

1.12 Stellung unter den Lymphomen

Die Frage, ob es auch Fälle von Makroglobulinämie Waldenström ohne Makroglobulinbildung gibt, stellte bereits ROHR 1958 (64) in seinem Vorwort zu RIVAS Monographie über die Erkrankung (63). KAPPELER et al. (37) berichteten ein Jahr später über einen atypischen Fall von Makroglobulinämie Waldenström, dessen Atypie im Fehlen von Makroglobulin im Serum bestand, und forderten, daß man in Zukunft besser von "Morbus Waldenström" bzw. von "atypischem Morbus Waldenström" sprechen sollte.

Der Morbus Waldenström wird zu den primären Erkrankungen des lymphatischen Zellsystems, auch maligne Lymphome genannt, gerechnet. Diese Erkrankungen wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert (Übersicht siehe TREPEL in BEGEMANN, 71): RAPPAPORT (62) ordnete den Morbus Waldenström als lymphozytischen Typ mit Dysproteinämie ein. Von der "Kieler Lymphomgruppe" wird er unter Lymphom niedrigen Malignitätsgrades eingeordnet, in der Untergruppe lymphoplasmozytoides Immunozytom (erstmals veröffentlicht als "Kiel-Classification 1974, 27). Nach STEIN et al. (68) findet man jedoch eine monoclonale Vermehrung von IgM nicht nur bei Makroglobulinämie Waldenström, sondern auch bei anderen Lymphomen. Andererseits haben dieselben Autoren Lymphome beobachtet, welche dem morphologischen Substrat von Makroglobulinämie Waldenström entsprechen, aber kein IgM ins Blut abgeben. Die Autoren bezweifeln daher die Makroglobulinämie als nosologische Entität und definieren das lymphoplasmozytoide Immunozytom als eine irreversible, gemischtzellige Proliferation von lymphozytoiden bzw. nicht sekretorischen und plasmazytoiden bzw. sekretorischen B-Zellen. Fast regelmäßig produzieren die Tumorzellen große Mengen Immunglobulin, dieses wird aber nur in ca. ein Drittel der Fälle in das Blut abgegeben. Der Morbus Waldenström ist nur eine spezielle Variante dieses Tumortyps, er ist ein IgM-bildendes Immunozytom mit Sekretion der gebildeten Makroglobuline ins Blut (69).

Zusammenfassung zu 1:

Morbus Waldenström ist nach vorliegenden Literaturangaben ein seit 1944 bekanntes Krankheitssyndrom, dessen nosologische Stellung noch nicht hinreichend geklärt ist. Unter dem Begriff lymphoplasmozytoides Immunozytom wird es in der neueren Literatur geführt. Das Vorkommen des monoclonalen Immunglobulins IgM, welches als Kardinalsymptom den Namen Makroglobulinämie begründete, wird heute als nur fakultativ auftretendes Symptom betrachtet.

Typische klinische Symptome der Erkrankung sind Erstersymptome wie Müdigkeit, Leistungsabfall und Gewichtsabnahme, Anämie, Blutungsneigung, erhöhte BSG, Hypalbuminämie, IgM-Paraproteinämie und Organvergrößerungen. Lymphadenomegalie, Splenomegalie und Hepatomegalie findet man bei 50% der Erkrankten. Extralymphatische Infiltrationen werden in einzelnen Fällen in Lunge, Pleura, ZNS, peripherem Nervensystem, Haut, Intestinaltrakt und Myocard beschrieben. Häufig sind typische Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundus paraproteinaemicus) und Nierenfunktionsstörungen. Als häufigste Skelettveränderung wird die Osteoporose genannt, einzelne Fälle von Osteolysen sind jedoch mehrfach beschrieben worden. Der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 75 Jahren.

Kontrovers werden die Geschlechtsverteilung, die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen und die Häufigkeit der Bence Jones-Proteinurie diskutiert, ebenso die Überlebensdauer: Überlebenszeiten werden zwischen 16 und 75 Monaten vom Zeitpunkt der Diagnose an durchschnittlich errechnet, wobei es in einzelnen Fällen nur Monate sind, in anderen Fällen Verläufe von über 10 Jahren beschrieben werden.

Entsprechend diesen differierenden Überlebenszeiten sind sich die Autoren darin einig, daß es unterschiedlich maligne Krankheitsverläufe gibt. Die Unterteilung erfolgt zum Teil nach klinischem Aspekt (maligner/benigner Verlauf, lymphonodöser/splenomegaler/extralymphatischer Typ), zum Teil nach cytologisch-histologischem Aspekt (nodulär/diffus, lymphozytär/lymphoplasmozytoid/polymorphzellig). Präfinale Leukämien werden vereinzelt beschrieben.

Welche dieser Verlaufseinteilungen am besten dem klinischen und histologischen Bild entspricht oder ob es sich hier um verschiedene Erkrankungen handelt und somit MW nur ein Syndrom und kein einheitliches Krankheitsbild ist, ist noch nicht endgültig geklärt. Auch fehlen noch Angaben über die Erfolge einer systematischen Therapie dieser Erkrankung.

2. Knochenmarksveränderungen

2.1 Häufigkeit

WALDENSTRÖM (74, 75) beschreibt in seiner Erstpublikation die Infiltration des Knochenmarks mit lymphozytoiden Zellen als typisch, weist jedoch darauf hin, daß er in manchen Ster-nalpunktaten auch völlig normale Verhältnisse vorfand. MARTIN und CLOSE (50) beobachteten einen 80-jährigen Mann mit MW, der klinisch keinen Befall von Lymphknoten und Milz zeigte, ebenso keinen Knochenmarksbefall, nachgewiesen durch 2, 12 und 6 Monate vor dem Tod durchgeführte Knochenmarksbiopsien, nur präfinal eine leichte Lebervergrößerung. Auch in der Lite-raturübersicht von KAPPELER et al. (37) wird auf seltene Fälle von MW verwiesen mit normalem oder fast normalem Knochenmarksbefund bzw. einer nur leichten Plasmazellenvermehrung. Sie beschreiben einen eigenen Fall, bei dem sie als einzigen anormalen Befund im Knochenmark eine leichte Mast-zellvermehrung vorfanden und zwei Jahre später beim gleichen Patienten eine massive Durchsetzung des Markes mit lymphoiden Retikulumzellen. LELBACH (43, 1 eigener Fall, sonst Litera-turhinweise) und ZOLLINGER (79, 8 eigene Fälle) dagegen be-zeichnen die Infiltration des Knochenmarks bei MW als obli-gatorisch. In neueren Arbeiten wiederum, die entsprechend der Kiel-Klassifikation den MW unter Immunozytom abhandeln, findet sich nur bei einem Teil der Patienten mit Immunozy-tomen des Lymphknotens gleichzeitig ein Knochenmarksbefall: STACHER et al. (67, 80 Fälle) berichten über eine Knochen-marksbeteiligung von 71,6% ihrer Patienten.

2.2 Verteilungsmuster

Die Bedeutung des Verteilungsmusters interessiert bezüglich der Fragestellung, ob MW eine systematisierte oder eine lokalisierte Erkrankung darstellt. Hierbei ist anzumerken, daß man unter einer systematisierten Erkrankung eine gleich-sinnig an allen Orten des Knochenmarks oder der lymphatischen Gewebe proliferierende, diffuse Infiltration mit Neigung zur Ausschwemmung (Leukämie) versteht und unter einem Sarkom

eine lokalisierte, massiv wachsende, destruierende, knotige Infiltration mit geringer Neigung zur Ausschwemmung (44a).

LELBACH (43) ZOLLINGER (79), RAPPAPORT (62), VYKOUPIIL et al. (73) und DIEBOLD et al. (21) beschreiben diffuse und noduläre Infiltrationsverteilungsmuster bei MW, LENNERT et al. (44) dagegen sind der Meinung, daß das Immunozytom immer diffus sei. Während RAPPAPORT (62) eindeutig von nodulärer oder diffuser Infiltration spricht, finden sich unter den Fällen von LELBACH (43), VYKOUPIIL et al. (73) und DIEBOLD et al. (21) auch Mischformen, die möglicherweise Übergangsformen darstellen. ZOLLINGER (79) ordnet zwar seine Befunde eindeutig in 2 Gruppen, 4 Fälle mit diffusem zellreichen Mark und 4 Fälle mit knotigen Zellansammlungen, spricht aber in der Zusammenfassung von herdförmiger bis diffuser Infiltration.

Im einzelnen beschrieben die genannten Autoren folgende Verteilungsmuster: LELBACH (43) untersuchte verschiedene Knochenabschnitte eines an MW verstorbenen Patienten und fand einerseits völlig infiltrierte Knochenmarksbereiche mit nur noch einzelnen Inseln blutbildenden Marks neben lymphoidzellig durchsetztem blutbildenden Knochenmark mit kleineren Inseln reinen Infiltrates, die sich deutlich abgrenzen ließen. Aufgrund einer Untersuchung von 21 Beckenkammbiopsien unterscheiden VYKOUPIIL et al. (73) drei Verteilungsmuster: eine diffuse lympho-retikuläre Zellinfiltration (22% der Fälle), eine rein noduläre (39%) und eine gemischte (39%). Dabei bewerten diese Autoren das noduläre Befallsmuster als Frühform von MW im Knochenmark, da die mittlere Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Myelotomie für diese Patientengruppe nur durchschnittlich 11 Monate war, dagegen für die gemischte Infiltratform 27 und die diffuse Form 33 Monate. DIEBOLD et al. (21) beschreiben anhand von 49 Knochenmarksbiopsien als häufigste Form der Knochenmarksinfiltration einen diffus massiven Befall, der das blutbildende Mark unterdrückt und die Fettzellen verschwinden läßt. Zum zweiten unterscheiden sie knotige, das Knochenmark zerstörende Proliferationen von verschiedener Größe und abgerundeter Gestalt, welche konfluieren können.

Die Mehrzahl dieser Herde entwickle sich in Kontakt mit den Knochenlamellen. Als dritte Form erwähnen sie eine interstitielle und systematisierte Infiltration, welche die normale Architektur des Knochens respektiere und so sehr mit den normalen Knochenmarkszellen vermischt sei, daß sie nur bei starker Vergrößerung zu erkennen ist.

2.3 Cytologie der Infiltrate

LELBACH (43) spricht von einem "bunten Zellbild", welches aus lymphoiden Zellen, sowie in geringerer Anzahl aus reifen bis unreifen Plasmazellen, Mastzellen und retikulohistiozytären Zellen zusammengesetzt ist.

Die den Hauptanteil des Infiltrates bildenden kleinen lymphoiden Zellen werden als "lymphoide Retikulumzellen" (76, 63, 79), von anderen Autoren als "Lymphozyten" (72, 48), "atypische Plasmazellen" (51), "lymphoide B-Typ-Immunozyten" (49) oder "lymphoplasmozytoide Immunozyten" (44) bezeichnet. LELBACH (43) beschreibt sie als gleichförmige, rundliche bis ovale Zellen von etwa Lymphozytengröße: Runde bis leicht ovale Kerne, zumeist mit einem eher lockeren, zarten Chromatingerüst bzw. etwas gröberen Chromatinbröckeln, manchmal von radspeichenartiger Struktur. Nucleolus meistens deutlich sichtbar. Cytoplasma spärlich, hellblau bis hellviolett (Giemsa-Pappenheimsche Färbung), meist nur als schmale Sichel zu erkennen oder völlig fehlend. Exzentrische Anordnung der Zellkerne, wenn Zytoplasma vorhanden. Einzelne Zellen mit kleinerem, dichtem, anscheinend pyknotischen Kern. Als zweiten weniger zahlreich vorkommenden Typ von Zellen schildert LELBACH (43) "etwas größere Zellen" mit dem etwa eineinhalbfachen Durchmesser der ersten Zellart: Ebenfalls runde bis ovale Zellen, jedoch mit etwas breiterem, stets den ganzen, leicht exzentrisch gelagerten Kern umfassendem, violetter bis tiefblauem Cytoplasma, oft feinste Vacuolen enthaltend. Kerne ganz hell, rundlich, bläschenförmig mit ein bis zwei deutlichen Nucleolen. Einige wenige Zellen enthielten zwei Kerne. Von beiden genannten Zellarten Übergänge zu jungen

unreifen Plasmazellen. Über die Besonderheit der Einschlußkörper in diesen Infiltratzellen siehe weiter hinten (2.5).

Die Anzahl der Plasmazellen sei meist normal oder nur leicht erhöht (76, 43), nach ZOLLINGER (79) gäbe es jedoch auch Zellzusammensetzungen mit einer enormen Zahl an meist reifen Plasmazellen. Unreife und typische reife Plasmazellen wurden von LELBACH (43) vielfach in Gruppen gelagert angetroffen.

Auch der Anteil der Gewebsmastzellen wird unterschiedlich beschrieben: von den einen als gering (43), von anderen Autoren (79) als hoch. ZOLLINGER (79) deutet die Gewebsmastzellen als reaktive Begleiterscheinung, da er an ihnen keine pathologischen Veränderungen feststellen konnte. Die Anwesenheit dieser morphologisch unauffälligen Mastzellen im Infiltrat wird von DIEBOLD et al. (21) als überhaupt nicht typisch für die Erkrankung MW bezeichnet. VYKOUPIIL et al. (73) dagegen stellten eine der Infiltratzunahme proportionale Zunahme der Mastzellen fest, ähnliche Korrelationen finden sich bei YOD et al. (78). Nach LELBACH (43) besitzen die retikulohistiozytären Zellen im Knochenmark bei MW ein zum Teil recht ausgedehntes Cytoplasma, welches meist erhebliche Mengen von Hämosiderin enthält und manchmal auch kleinstvacuolig oder schaumig verändert und dann deutlich PAS-positiv erscheint. Einige unter ihnen hätten pyknotische "Lymphozyten" oder auch Erythrozyten phagozytiert. Die Häufigkeit der "vielzipfeligen Retikulumzellen" ist nach ZOLLINGER (79) unterschiedlich, sie können zahlenmäßig sogar alle anderen Infiltratzellen überwiegen (Typ 4, siehe unten). Auch gibt es nach Meinung des gleichen Autors Übergänge von "Lymphoiden" zu Retikulumzellen. Er deutet den Reichtum des Knochenmarks an hämosiderinhaltigen Phagozyten bei MW als Transfusionsfolge oder als Folge von Markblutungen. Nach DIEBOLD et al. (21) liegen die Histiozyten gewöhnlich isoliert voneinander, dabei die Umgebung von anormalen Zellen bevorzugend. Sie entwickeln Makrophagenaktivität, ihr Cytoplasma kann Kernreste, Vacuolen und Hämosiderin enthalten, gelegentlich auch PAS-positive Einschlüsse.

Über eine Knochenmarkseosinophilie wird von manchen Autoren berichtet (37, dort auch weitere Literaturhinweise).

Anhand der Zellzusammensetzung werden verschiedene Typen unterschieden von ZOLLINGER (79)

1. Fast nur typisch gestaltete Plasmazellen in enormer Zahl. Wenig Mitosen.
2. Nur noch einzelne Plasmazellen. Unruhigeres Bild, insbesondere schwanken die Kerne stark bezüglich Größe, Form und Chromatingehalt. Dazwischen kleine rundkernige, sehr chromatinreiche Zellen, ferner einzelne vielzipfelige Retikulumzellen.
3. Starkes Überwiegen der kleinen lymphoiden Zellen, vereinzelt Plasmazellen, auch mit Russelkörperchen.
4. Vor allem polymorphe plump-spindelige bis rundliche oder zipfelige Retikulumzellen mit außerordentlich polymorphen Kernen, einzelne mehrkernige Elemente: pathologische Mitosen. Nur vereinzelt kleine lymphoide Zellen und atypische Plasmazellen.

und LENNERT (45)

1. Das lymphoplasmozytoide Immunozytom: An Stelle von typischen Plasmazellen sind hier kleinere Formen entwickelt, die oft von Lymphozyten nur schwer unterscheidbar sind.
2. Das lymphoplasmozytische Immunozytom: Es besteht aus Lymphozyten und typischen Marschalkó'schen Plasmazellen und stellt das früher beschriebene typische Substrat der Makroglobulinämie Waldenström dar.
3. Das polymorphe Immunozytom: Hier sind neben Lymphozyten und Plasmazellen reichlich Immunoblasten, Zentroblasten und oft auch Zentrozyten in bunter Mischung eingestreut. Die Zahl an Mitosen ist entsprechend höher.

2.4 Die Beziehung von Zytologie und Typ der Knochenmarksinfiltration und Infiltration lymphatischer Organe

Qualitativ ähnlich zusammengesetzte Infiltrationen in Knochenmark, Lymphknoten, Milz und Leber fanden LELBACH (43),

ZOLLINGER (79), DUTCHER und FAHEY (23), RAPPAPORT (62) und DIEBOLD et al. (21). Sie beschreiben lymphoide Zellen, reife und unreife Plasmazellen, Übergangsformen und Mastzellen in allen genannten Organen, wobei der quantitative Anteil der einzelnen Zellelemente unterschiedlich sein kann. Nach LELBACH (43) findet man mehr reife und unreife Plasmazellen im Lymphknoten, eine leichte Mastozytose öfters in Lymphknoten, Tonsillen und Milz als im Knochenmark. PAS-positive Einschlüsse in lymphoiden Zellen und leicht vermehrtes intrazellulär (in Makrophagen) gelagertes und extrazelluläres Hämosiderin beschrieben DUTCHER und FAHEY (23) in Knochenmark, Lymphknoten und Milz.

Eine Parallelität zwischen den vier Typen der Zellzusammensetzung im Knochenmark (siehe 2.3) und den Lymphknotenbildern läßt sich laut ZOLLINGER (79) nicht nachweisen. DIEBOLD et al. (21), die drei verschiedene Befallsmuster im Knochenmark beschrieben haben (siehe 2.2), fanden im Lymphknoten eine diffuse Infiltration, selten persistierende Follikel, in der Milz eine "diffuse Zellfläche", wobei die Gefäße immer erkennbar waren und die Malpighi'schen Körperchen mitunter hyperplastisch und homogen, in der Leber verschieden dichte Infiltrate, die homogen, diffus oder nodulär waren.

Die Struktur der befallenen Organe wird selten völlig zerstört (43). Die infiltrierte Lymphknoten haben eine verwaschene Struktur, Follikel sind meist nicht mehr erkennbar (43, 79, 23, 21). Die Architektur von Milz und Leber wird am wenigsten zerstört (79, 21), dafür ist das histologische Bild nach ZOLLINGER (79) auch in Milz und Leber weniger typisch.

Welches Organ am stärksten betroffen wird, ist nach DUTCHER und FAHEY (23) von Fall zu Fall unterschiedlich. STACHER et al. (67) unterscheiden, je nachdem, welche Organinfiltrationen im Vordergrund stehen, drei Typen: als häufigsten Typ den "lymphonodösen Typ" (68/80 Fällen), bei dem die Infiltration der Lymphknoten im Vordergrund steht, wesentlich seltener den "splenomegalen Typ" (7/80 Fällen) mit primär

ausgedehntem Milztumor, meist späterem Befall des Knochenmarks (bei 4 dieser 7 Patienten mit splenomegalem Typ fanden die Autoren keine Infiltration im Knochenmark oder Lymphknoten), als dritte, extralymphatische Variante den "oculocutanen Typ" (5/80 Fällen) mit lokalisierten Tumoren in Haut, Muskulatur und Orbita. Weitere extralymphatische Varianten werden vermutet.

2.5 PAS-positive Einschlüsse

Zahlreiche lymphoide Zellen mit ein bis zwei meist exzentrisch gelegenen kugeligen Einschlüssen beschreibt LELBACH (43). Diese meist deutlich PAS-positiven Einschlüsse werden entweder als feinste Körnchen oder glasig-homogen gesehen. ZOLLINGER (79) dagegen fand derartige Einschlüsse bei seinem Patientengut nur sehr spärlich. In der Untersuchungsreihe von DIEBOLD et al. (21) werden Einschlüsse bei 77,5% der Fälle beschrieben. DUTCHER und FAHEY (23) beobachteten intrazelluläre Eiweißablagerungen auch in Lymphknoten, Milz und Leber, KAPPELER et al. (37) in Lymphknoten und Lunge.

PEARSE (59) hatte 1954 histochemisch nachgewiesen, daß es sich bei dem Einschlusmaterial um ein Glykoprotein handelt. Diese PAS-positiven Glykoproteineinschlüsse und das Vorkommen von Eiweißseen in erweiterten Sinus deutete LELBACH (43) als morphologisches Substrat der Bluteiweißveränderungen. Drei Jahre später gelang DUTCHER und FAHEY (24) der Nachweis der Identität mittels Fluoreszenz-Antikörper-technischer Untersuchung, ebenso STEIN et al. 1972 (68) mit immunochemischen Analysen.

Bezüglich der Lokalisation des PAS-positiven Materials beschreiben DUTCHER und FAHEY (23) intranukleäre und intrazytoplasmatische Einschlüsse in vielen "lymphoiden Plasmazellen" bei MW. Diese Autoren nehmen an, daß das zunächst in einigen kleinen intranukleären Kügelchen im Kern angesammelte Material so zunimmt, daß die Kernmembran rupturiert und das PAS-positive Globulin ins Zytoplasma austritt, von wo es nach Degeneration des Kerns in den Extrazellulärraum

gelangt. BRITTIN et al. (6) zeigen mittels elektronenmikroskopischer Sternalpunktat- und Knochenbiopsieuntersuchungen, daß die Einschlüsse in den Plasmazellkernen ihres Patientenkollektivs echt nukleär sind und daß sie einer intranukleären Glykoproteinansammlung entsprechen. Dagegen nimmt ZUCKER-FRANKLIN (80) auf Grund von Ultrastrukturuntersuchungen von lymphoiden Zellen bei MW an, daß es sich um "Pseudoeinschlüsse" in den Zellkernen handelt, die daraus entstehen, daß das Sekretionsprodukt der lymphoiden Zellen den Kern so stark einkerben kann, daß es zu einem scheinbaren Kerneinschluß kommt, dagegen bei den Plasmazellen eher zur Auftreibung des perinukleären Raumes. PREUD'HOMME und SELIGMANN (61) zeigen mittels Immunfluoreszenzstudien, daß das Immunglobulin IgM intrazytoplasmatisch oder auf der Oberfläche der proliferierenden Zellen bei MW zu finden ist. In den Fällen, in denen die intrazytoplasmatische Färbung von IgM auf Plasmazellen und eine kleine Anzahl lymphozytischer Zellen begrenzt ist, tragen die breite Mehrheit der proliferierenden Zellen das monoclonale IgM auf ihrer Oberfläche. Zusätzlich konnten sie eine hohe Anzahl zirkulierender Lymphozyten mit membran gebundenem monoclonalen IgM bei Patienten mit aktiver Krankheit nachweisen, weshalb sie trotz der gewöhnlichen Abwesenheit von erhöhten Blutleukozytenzahlen bei MW die Erkrankung als leukämischen Prozeß betrachten. PREUD'HOMME und SELIGMANN (61) folgern aus ihren Ergebnissen, daß MW die Proliferation eines B-Zellklones darstellt mit anhaltender Reifung von kleinen Lymphozyten zu IgM-sezernierenden Plasmazellen. Die auffällige Heterogenität des Fluoreszenzmusters der Zellen des gleichen Patienten korreliert mit diesem Reifungsprozeß.

SCHEURLIN (65) faßt die Ergebnisse von PREUD'HOMME und SELIGMANN wie folgt zusammen: Während beim Plasmozytom oder bei der CLL Zellen eines Zellclons in einer bestimmten Reifungsstufe gefunden werden und das Zellbild relativ monomorph erscheint, findet sich bei MW ein Zellclon in verschiedenen Reifungsstadien. Daraus wird geschlossen, daß bei MW keine morphologische Identität der Krankheitsverläufe gegeben sein muß und daß der klinische Verlauf von Fall zu Fall sehr variabel

sein kann.

Ursache für die Anhäufung von IgM in Form von Einschlüssen kann ein Fehler in der Synthese oder in der Exkretion sein (21), nach STEIN (69) Folge einer Blockade des Sekretionsmechanismus der lymphoiden Zellen bei intakter Immunglobulinsynthese. STEIN (69) vermutet daher, daß eine weit bessere Korrelation zwischen Morphologie und Immunglobulingehalt im Tumorgewebe als im entsprechenden Serum besteht. Durch ein spezielles Doppelsextraktionsverfahren konnte bei allen Immunozytomen Immunglobulin im Tumorextrakt gefunden werden. Dem Vorkommen von PAS-positiven Kugeln in den zwischen den Tumorzellen liegenden Retikulumzellen oder Histiozyten wird dagegen kein diagnostischer Wert beigemessen. Basierend auf diesen Untersuchungen von STEIN (69) stellten LENNERT et al. (44) bei ungefähr 30% der von ihnen untersuchten Immunozytome mit IgM-Zunahme im Tumor eine IgM-Zunahme im Serum fest: Von 30 lymphoplasmozytoiden Immunozytomen hatten 24 Patienten einen deutlich erhöhten IgM-Gehalt im Tumorextrakt, nur 9 Patienten erhöhte IgM-Werte im Serum. DIEBOLD et al. (21) unterscheiden nach der Sekretion bzw. Exkretion drei Formen von MW: exkretorische Formen mit hohem monoclonalem IgM-Gehalt im Serum, nicht exkretorische Formen, die aber IgM produzieren und nicht sekretorische Formen des MW.

2.6 Fasern

Das Gitterfaserwerk ist in den Bezirken reinen Infiltrates nach LELBACH (43) ausgesprochen grobfasrig, während es in den markhaltigen Partien dichter und feinfasriger erscheint. ZOLLINGER (79) dagegen kann nur bei einem seiner Fälle Silberfasern nachweisen. VYKOUPIK et al. (73) beschreiben eine Retikulinfaserzunahme in Zusammenhang mit der Zunahme der lympho-retikulären Infiltrationen. Auch DIEBOLD et al. (21) berichten, daß die lymphoproliferative Infiltration bei MW oft von einer Retikulin- und/oder Kollagenfasersklerose begleitet ist. Sie beschreiben für den diffusen Infiltrattyp eine systematisierte Retikulinfibrose, die herdförmigen Infiltrate würden dagegen oft von einer Retikulinmyelofibrose

"umzingelt" werden, die Fibrose des interstitiellen und systematisierten Infiltrattyps sei eher unbedeutend. Die Frage, ob die lymphoiden Zellen selbst zur Faserbildung fähig sind, ist noch ungeklärt (25, dort auch weitere Literaturhinweise).

Das normale Knochenmark ist nach BURKHARDT (9) sehr faserarm. Eine Retikulinfibrose findet sich auch in reaktiven Lymphzellinfiltraten (12). Nach Beobachtungen desselben Autors wird die Fibrosklerose des Knochenmarks bei lymphoproliferativen Störungen auf eine Stromareaktion zurückgeführt.

2.7 Gefäßsystem

Nach LELBACH (43) sind die Sinus und kleinen Gefäße im Knochenmark bei MW meist weit. Sie enthalten vielfach einen zellarmen bzw. zellfreien plasmatischen Inhalt. Von einzelnen Sinus aus scheint ein Austritt solcher Plasmamassen in die Umgebung vor sich gegangen zu sein, so daß man mehr oder weniger breite Zonen homogenen Eiweißes um den Sinus sehen kann. Der zellfreie plasmatische Gefäßinhalt sowie interstitielle "Eiweißseen" färben sich schwach bis stark PAS-positiv. Zellreiche Sinus sind voller Erythrozyten.

VYKOUPIIL et al. (73) beschreiben an den Arterien bei MW eine subintimale Aufquellung der Grundsubstanz und Fasern sowie eine Fibrose in der Adventitia. Bei den Kapillaren finden sie Plasmazellvermehrungen und an den Sinus des Knochenmarks vor allem Paraproteinablagerungen mit einem Maximum entlang der Spongiosabälkchen. An diesen bälkchennahen Sinus sei auch die Wandsklerose oder -fibrose und im ganzen Sinusbereich eine Endotheldissoziation ausgeprägt. Zwischen den Gefäßen findet sich auch eine ödematöse Verquellung und Proteinablagerungen. DIEBOLD et al. (21) schildern in einem Drittel ihrer Fälle "hyaline Depots" verschiedener Menge, die uncharakteristisch aussehen.

2.8 Myelopoese

Das blutbildende Mark wird je nach Infiltrationsgrad zurückgedrängt (43), wobei die infiltrierten und die blutbildenden Markinseln scharf voneinander abgrenzbar sind. Die Verdrängung der Hämatopoese, besonders aber der Thrombopoese beschreibt FATEH-MOGHADAM (25). Nach DIEBOLD et al. (21) unterdrückt der von ihnen beschriebene diffuse Infiltrationstyp die Myelopoese und läßt die Fettzellen "verschwinden".

2.9 Knochen

Bezüglich Knochensubstanz- und Knochenumbauveränderungen bei MW findet sich kein Literaturhinweis.

Zusammenfassung zu 2:

Das cytologisch-histologische Bild der Knochenmarksinfiltration bei Morbus Waldenström ist nach übereinstimmender Meinung der Autoren durch folgende Charakteristika gekennzeichnet: Diffuse bis herdförmige, das Knochenmark verdrängende Infiltration mit überwiegend kleinen lymphoiden Zellen, die häufig PAS-positive Einschlüsse enthalten, unreife und reife Plasmazellen, Übergangsformen zwischen Lymphozyten und Plasmazellen, vereinzelt Immunoblasten, sowie als Begleitzellen Gewebsmastzellen und Retikulozyten. Die Zellzusammensetzung ist variabel und findet sich in ähnlicher Zusammensetzung auch in Lymphknoten, Milz und Leber. Das beschriebene "bunte Bild" gilt als typisch für MW im Gegensatz zu den monomorphen Infiltrationen der CLL.

Häufig ist eine Vermehrung der Retikulinfasern, ebenso Para-proteinablagerungen in und um Gefäßen. Nachgewiesen werden konnte die Identität zwischen PAS-positiven Einschlüssen und dem zirkulierenden Serummakroglobulin. Dagegen besteht Uneinigkeit in der Frage, ob die Einschlüsse und somit die Synthese intranukleär oder intraplasmatisch sind. Die Zellen ohne Einschlüsse tragen die Makroglobuline auf ihrer Oberfläche. Bei aktiver Krankheit zirkulieren sie gehäuft im Blut.

Nach inzwischen Übereinstimmender Meinung gibt es MW mit und ohne Immunglobulin M-Anstieg im Serum, jedoch konnte bei allen Immunozytomen Immunglobulin im Tumorextrakt gefunden werden. Somit scheint es exkretorische und nicht exkretorische Formen der Erkrankung zu geben.

Kontrovers diskutiert werden die Verteilungsmuster des Knochenmarkbefalles: Der Befall sei herdförmig oder diffus, herdförmig bis diffus mit Mischbildern als Übergangsformen oder nur diffus. Wenig Angaben finden sich zur Frage der Prognose in Abhängigkeit von Knochenmarksveränderungen bei MW. In einer Arbeit wurde für Patienten mit herdförmiger Infiltration eine bessere Überlebenschance berechnet als für solche mit diffusem Befall. Von anderen Autoren wird dagegen die herdförmige Infiltration als eine mögliche Frühform der Erkrankung diskutiert. Bezüglich des cytologischen Aspektes sollen die polymorphzelligen Infiltrate einen maligneren Verlauf zeigen.

Geteilte Meinungen finden sich auch zur Frage des Knochenmarkbefalles, von den einen als obligat beschrieben, berichten andere über Knochenmarksinfiltrationen in nur 71,6% der Fälle. Entsprechend dem klinischen Bild wird von diesen zuletzt genannten Autoren ein lymphonodöser, splenomegalischer und extralymphatischer Typ postuliert.

Da nun auch Fälle von MW ohne Knochenmarksinfiltration bekannt geworden sind, kann das Knochenmark als Ausgangspunkt dieser Krankheit nicht mehr sicher angenommen werden. Entsprechend bleibt es auch nach wie vor unklar, ob es sich bei den dem Knochenmark analogen Proliferationsherden in Lymphknoten, Milz, Leber, etc. um eine Metastasierung oder um das Vorliegen einer Systemaffektion handelt.

C. Patientengut und Methodik

1. Patientengut

Es wurden 83 Patienten mit klinisch nachgewiesener Makroglobulinämie untersucht. Davon waren 4 zweimal, 1 dreimal und 2 viermal myelotomiert worden. Hinzu kamen 20 histologisch gesunde Patienten, welche morphometrisch als Vergleichsgruppe für die quantitativen Ergebnisse erfaßt wurden. Insgesamt wurden daher 115 Myelotomiepräparate ausgewertet. In den meisten Fällen wurde die Diagnose an den medizinischen Kliniken der Universität München in den Jahren 1964 bis 1976 gestellt. Gegenstand der Untersuchung waren die histologischen, klinischen und biochemischen Daten dieser Fälle.

Das durchschnittliche Alter der Erkrankten betrug 62 Jahre. Es waren 49 Frauen und 34 Männer. Von den 83 Patienten hatten 77 in der Gewebprobe ein oder mehrere Knochenmarksinfiltrate. 64 Fälle mit besonders guter technischer Qualität der Präparate wurden quantitativ ausgewertet. Von den 6 Fällen ohne Knochenbefall waren 4 zur quantitativen Auswertung geeignet.

2. Materialgewinnung

Die histologischen Befunde wurden an Biopsiepräparaten aus dem Beckenkamm erhoben, die mit der Myelotomie-Methode (7) gewonnen und zu Semidünnschnitten nach Methacrylateinbettung verarbeitet worden waren (8). Auf diese Weise wurden artefaktarme Schnittpräparate mit einer durchschnittlichen auswertbaren Schnittfläche von 45 mm^2 erhalten.

3. Morphometrische Auswertung

Die morphometrische Auswertung geht auf die Untersuchungen von CHALKLEY (14), HAUG (28), HENNIG (31, 32) und MERZ (53) zurück. Sie stützen sich auf die Tatsache, daß aus der Flächenausdehnung eines Körpers im histologischen Schnitt

sein Volumen bestimmt werden kann (18).

Zur Ermittlung der Bezugsgrößen wurde das Punktzählverfahren (31, 32) angewendet. Dazu wurde die ZEISS-Integrationsplatte I benutzt, die ein Netz von 25 Schnittpunkten enthält. Unter einer 128-fachen Endvergrößerung wurden im Durchschnitt 500 solcher Schnittpunkte pro Präparat entsprechend 20 verschiedenen Gesichtsfeldeinstellungen gezählt. Auf die Auszählung mehrerer Ocularportionen pro Gesichtsfeld wurde verzichtet, da frühere Untersuchungen (77) gezeigt haben, daß die Genauigkeit dadurch nur unwesentlich erhöht werden kann. Um über eine genügende Anzahl von Gesichtsfeldern zu verfügen, mußten die Schnittpräparate mindestens 10 mm lang und artefaktfrei sein. Die "Treffer"-Zahl entspricht in Prozentzahlen umgerechnet der Volumenprozentverteilung der ermittelten Strukturen. Auf diese Weise wurden die Volumenanteile der folgenden Strukturen bestimmt: Knochen, Zellmark, Fett, Osteoid, Sinus, Infiltrat, Ödem und Erythrozytenextravasate.

4. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der morphometrischen Auswertung

Die Genauigkeit der Morphometrie hängt von der Größe der ausgemessenen Fläche und von der Zahl der Einzelfelder bzw. von der gewählten Vergrößerung ab (19). Bei der gewählten 128-fachen Vergrößerung und den durchschnittlich gemessenen 20 Feldern ergibt sich (bzgl. der Volumendichte der Spongiosastruktur) ungefähr ein Fehler von 7% vom gemessenen Mittelwert (19).

Um die Frage der Reproduzierbarkeit zu klären, wurde die gleiche Biopsiefläche bei gleicher Vergrößerung von 7 verschiedenen Personen je zweimal ausgezählt. Dabei ergaben sich folgende Werte:

	Mittelwert	Spannweite
Knochen	20	19 - 24
Zellmark	48	43 - 56
Fett	31	23 - 36
Osteoid	1	0,4 - 3

5. Semiquantitative Auswertung

In einem zweiten Arbeitsgang wurden alle Schnittpräparate semiquantitativ untersucht sowie die histologischen Haupt- und Nebendiagnosen und ihre Übereinstimmung mit der Klinik erfaßt. In der folgenden Tabelle sind die untersuchten Merkmale und ihre Kriterien wiedergegeben:

Histologische Diagnose

Hauptdiagnose

Nebendiagnosen

Knochen

Spongiosastruktur:	normal/bizarr/herdförmige Rarefizierung/ herdförmige Sklerosierung/ Kombination/diffuse Veränderung/ Mosaikstruktur
Osteoblastischer Umbau:	vermindert/normal/vermehrt/stark vermehrt/ stark vermehrt und Geflechtknochen
Osteoklastischer Umbau:	vermindert/normal/vermehrt/stark vermehrt/stark vermehrt und Osteolyse
Osteozyten:	vermindert/normal/vermehrt/stark vermehrt

Myelopoese

Erythropoese:	Menge:	stark vermindert/vermindert/normal/ vermehrt/stark vermehrt
	Reife:	stark vermindert/vermindert/normal
Granulopoese:		siehe Erythropoese
Megakaryopoese:		siehe Erythropoese
Eosinophile Granulopoese:	Menge:	vermindert/normal/vermehrt/stark vermehrt

Gefäßsystem

Arteriolen und
arterielle Kapillaren:

Menge: vermindert/normal/vermehrt
Veränderungen: normal/Verquellungen/Arteriosklerose/Entzündung/Thrombus/
PAS-positive Niederschläge/Besonderheiten/Kombination/Hyalin

Sinussystem:

Menge: vermindert/normal/vermehrt
Veränderungen: normal/Ektasie/Ektasie und Wandsklerose/Wandläsion/endostale
Sinusvermehrung/Besonderheiten

Retikulum

Plasmazellen:

Menge: vermindert/normal/vermehrt/vermehrt und Russel-Körperchen/
stark vermehrt
Verteilung: diffus/perikapillär/herdförmig/
Kombination

Phagozytose:

Schaumzellen/nekrotische Kerne
in Histiozyten/anderes Material
in Histiozyten/phagozytierende
Megakaryozyten

Mastzellen:

Menge: vermindert/normal/vermehrt/
stark vermehrt
Verteilung: diffus/endostbezogen/gefäßbezogen/infiltratbezogen/Kombination

Eisen:

Menge: vermindert/normal/vermehrt
Verteilung: diffus/herdförmig/diffus und
herdförmig/Ringsideroblasten/
Besonderheiten

Fett: diffus/herdförmig/endostal/
Kombination

Interstitium

Nekroseformen:		keine/vermehrt/stark vermehrt
Fasern:	Menge:	keine/vermehrt/stark vermehrt
	Verteilung:	diffus/herdförmig/endostal/ gefäßbezogen/im Infiltratbe- reich

Lymphzellinfiltrate

ein herdförmiges Infiltrat/mehrere herdförmige Infiltrate/
diffus locker/Kombination/flächenhaft

Verteilungsmuster der Lymphzellansammlung bzw. des Infiltrates
Vorwiegend herdförmig - Lage zentral Überwiegend/vorwiegend
herdförmig - Lage endostal Überwiegend/vorwiegend herdförmig -
Lage gemischt/herdförmig und flächenhaft/flächenhaft unilokulär/
flächenhaft multilokulär/flächenhaft diffus locker ("retiku-
lär")/herdförmig und diffus

Grenzbereich Infiltrat - Zellmark

Überwiegend scharf, in einigen Bereichen unscharf/überwiegend
unscharf/unscharf

Begrenzung: vorwiegend Fettmark/vorwiegend Zellmark/Zellmark,
Fettmark gemischt/vorwiegend Fettmark und größerer
Sinus/vorwiegend Zellmark und größerer Sinus/
Zellmark, Fettmark und größerer Sinus

Morphologie der Infiltrate

Zelldichte im Zentrum des Infiltrates lockerer, zum Rand
dichter/Zelldichte gleichmäßig/typisches Keimzentrum/Kom-
bination

Qualitative Beurteilung der Zellelemente des Infiltrates

Relation reife lymphoide Zellen zu unreifen Zellen:
vorwiegend reife lymphoide Zellen, wenig unreife Zellen/
vorwiegend reife lymphoide Zellen, unreife Zellen, stellenwei-
se auffällig vermehrt/reife lymphoide Zellen vorhanden,
Blasten stark vermehrt/überwiegend unreife Zellen

Verteilung der Blasten:	diffus/herdförmig/diffus und herdförmig
Lokalisation der un- reifen Zellen im In- filtrat:	diffus, keine erkennbar bevorzugten Bereiche/zentrale Bereiche/Randbereiche/ besondere Bereiche (Sinus, Gefäße, Endost etc.) Kombination
Verteilung der Plasmazellen:	
Menge im Infiltrat:	keine/wenig/häufig/viele/sehr viele
Verteilung im Infiltrat:	diffus/herdförmig/perivasal, sinuös/ Kombination
Lokalisation im Infiltrat:	keine erkennbare Lokalisation/zentrale Bereiche bevorzugt/Randbereiche bevor- zugt/besondere Lokalisation/Kombination
Verhältnis zur Restmyelopoese:	keine Angabe möglich/kein Unterschied/ vermindert/stark vermindert/ vermehrt/ stark vermehrt
Verteilung der Retikulumzellen der eosinophilen Leuko- zyten der Megakaryozyten der Lymphoiden:	siehe Verteilung der Plasmazellen
Plasmazellen mit PAS-positiven Einschlüssen:	Menge: keine/wenig/viele/wenig und Russelkörperchen/viele und Russel- Körperchen
Verhältnis Plasmazel- len mit Einschlüssen Infiltrat zu Rest- myelopoese:	keine Angabe möglich/kein Unterschied/ vermindert/stark vermindert/ vermehrt/ stark vermehrt

Speicherung der Retikulumzellen im Infiltrat:	Menge: keine/wenig/normal/vermehrt/ stark vermehrt Art: Eisen fein/Eisen grob/ Nicht- eisen/Kombination
---	--

Verhältnis Eisenspeicherung Infiltrat zur Restmyelopoese:	keine Angabe möglich/kein Unterschied/ vermindert/stark vermindert/vermehrt/ stark vermehrt
---	---

Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen:	Menge: keine/vereinzelte/viele Lokalisation: intraplasmatisch/in- tranucleär/intraplasmatisch und in- tranucleär/nicht entscheidbar
--	--

Faserbildung

Besonders bevorzugte

Lokalisation im Infiltrat:	keine/Randabschnitte/zentral/andere/ Kombination
----------------------------	---

Verhältnis Faserbildung im Infiltrat zur Restmyelopoese:	keine Aussage möglich/kein Unterschied/ vermindert/stark vermindert/ vermehrt/stark vermehrt
--	--

Niederschläge

Art:	PAS-negativ/gering PAS-positiv/ deutlich PAS-positiv/Kombination
------	---

Ort der PAS-positiven NS:	extravasal/intravasal, sinusoidal/ in der Gefäßwand/Kombination
---------------------------	--

Lokalisation der PAS-positiven NS:	im Infiltrat/außerhalb des Infiltrates/ in der Nähe bestimmter Strukturen, Zellen/Kombination
------------------------------------	---

Besonders bevorzugte
Lokalisation der PAS-
positiven NS im In-
filtrat:

keine/Randabschnitte/zentral/andere
Kombination

Verhältnis der PAS-
positiven NS im In-
filtrat zur Restmye-
lopoese:

keine Angabe möglich/kein Unterschied/
vermindert/stark vermindert/vermehrt/
stark vermehrt

Sinussystem im In-
filtrat

Menge: vermindert/normal/vermehrt
Besonderheiten: Ektasie/Sklerose/
Wandauflösung/Einengung/Kombination

Knochen

Spongiosararefizie-
rung ohne Umbau:

keine/innerhalb des Infiltrates/
außerhalb des Infiltrates/innerhalb
und außerhalb des Infiltrates

Osteoblastischer
Knochenumbau:

siehe Spongiosararefizierung

Osteoklastischer
Knochenumbau:

siehe Spongiosararefizierung

Ödem

Menge:

kein/wenig/viel

Art:

diffus kleintropfig/diffus großtropfig/
seenbildend/Kombination

Lokalisation:

im Infiltrat/außerhalb des Infiltra-
tes/innerhalb und außerhalb des In-
filtrates

Struktur der Einzelzellen

Kleine lymphoide Zellen:

Zellkern:	vorwiegend rund, teilweise gebuchtet/ vorwiegend gebuchtet, teilweise rund/ Kernform polymorph (gelappt, gebuchtet, rund)
Chromatin:	dicht, grob/dicht, grob, teilweise Rad- speichenstruktur/aufgelockert, fein/ aufgelockert grob/aufgelockert, teil- weise Radspeichenstruktur/Kombina- tion/andere
Nucleolen:	keine/wenig/häufig/wenig, mehrere pro Kern/häufig, meist mehrere pro Kern
Zytoplasma-Menge:	wenig/mittel/viel
Zytoplasma-Farbe:	keine Anfärbung/schwach basophil/baso- phil/schwach eosinophil/eosinophil
Zytoplasma-Qualität:	homogen/feingranulär/grobgranulär/ Kombination

Unreife Zellen:

Zellkern:	rund, leicht gebuchtet bis oval/vor- wiegend gebuchtet (nierenförmig) oval gelappt/polymorph
Chromatin:	hell/hell feingranuliert/hell grobgra- nuliert/dicht
Nucleolen:	vereinzelt/häufig/vereinzelt, meist mehr als zwei Nukleolen pro Kern/ häufig, meist mehr als zwei Nucleolen pro Kern
Riesennucleolen:	keine/vereinzelt/häufig
Zytoplasma-Menge:	wenig/mittel/viel/Kombination
Zytoplasma-Farbe:	klar/schwach basophil/basophil/ eosinophil/Kombination
Zytoplasma-Qualität:	homogen/feingranuliert/grobgranuliert/ Kombination

<u>Mitosen</u>	keine/vereinzelt/mäßig/viele/pathologische Mitosen/Kombination
----------------	--

Von jeder Myelotomie lagen fünf Schnittpräparate in verschiedenen Färbungen vor: LADEWIG oder GOLDNER zur Knochen- und Osteoiduntersuchung, GOMÖRI zur Darstellung der Retikulinfasern, TURNBULL zur Eisenauswertung, PAS-Färbung zur Darstellung PAS-positiver Zelleinschlüsse und Niederschläge und GALLAMINBLAU-GIEMSA zur quantitativen und qualitativen Auswertung aller übrigen Merkmale.

6. Klinische und biochemische Auswertung

Zusätzlich wurde mit Hilfe von Archivstudien und den von auswärtigen Krankenhäusern angeforderten Arztbriefen versucht, ein möglichst umfassendes Datenmaterial für alle Patienten zu ermitteln. Die Befunde bezüglich Organgröße, Röntgen, Therapie, Blutbild, Urin und Immunelektrophorese wurden auf den Zeitpunkt der Myelotomie bezogen.

Die folgenden Merkmale wurden untersucht:

Klinische Diagnose

Hauptdiagnose
Nebendiagnosen

Alter

Geschlecht

Klinische Leitsymptome zu Beginn der Erkrankung:

Schmerz/Fieber/Gewichtsabnahme/Müdigkeit/Übelkeit, Erbrechen/
Appetitlosigkeit/Ikterus/Hämoglobinverminderung/Hämoglobinan-
stieg/Leukozytenverminderung/Leukozytenvermehrung/Thrombo-
zytenverminderung, Blutungsneigung/Thrombozytenvermehrung/
Panzytopenie/pathologisches Differentialblutbild/Paraprotein/
Blutsenkungsgeschwindigkeitserhöhung/Blutchemieveränderungen/
Spontanfraktur/röntgenologische Skelettveränderungen/

Milzvergrößerung/Lebervergrößerung/Milz- und Lebervergrößerung/Lymphknotenvergrößerung/Hautveränderungen/Leistungsminderung/Infektanfälligkeit/andere

Klinische Leitsymptome zur Zeit der Myelotomie:

siehe zu Beginn der Erkrankung

Organgröße

Milz: normal/vergrößert/stark vergrößert (>2 QF)
Leber: normal/vergrößert/stark vergrößert (>4 QF)
Lymphknoten: normal/unilokulär vergrößert/multilokulär vergrößert

Biopsien

Sternalpunktion: normal/Punctio sicca/quantitative Veränderungen/qualitative Veränderungen/ pathologische Knochenmarkszellen/Kombination/markfremde Zellen/Panzytopenie
Leberbiopsie: normal/Hepatopathie/extramedulläre Blutbildung/Granulom/Speicherung/Tumorzellen/Hepatitis
Lymphknotenbiopsie: normal/M. Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom/Entzündung/Metastase/Speicherung/Granulom
Sonstige Biopsien: Haut/Magen, Darm/Niere/Muskel/Sexualorgan /andere

Röntgen

Thorax: normal/Infiltrat/Mediastinalverbreiterung/pathologischer Herz-Kreislaufbefund/Erguß/Kombination
Skelett Stamm: normal/Osteoporose/Osteosklerose, Osteolyse/Kombination/degenerative Veränderungen/Tumor/szintigraphische Anreicherung
Veränderungen: diffus/unilokulär/multilokulär

Magen-Darm: normal/Ulcus/Tumor/Magenresektion/
Entzündung

Nieren: normal/Nephrolithiasis/Parenchymverän-
derungen/Veränderungen des Nierenbecken-
Kelch-Systems

Therapie

nein/ja

Cortison: < 1/2 Jahr/ >1/2 Jahr unter Cushing-
Schwelle/> 1/2 Jahr über Cushing-
Schwelle

Zytostatika: Alkylantien/Antimetaboliten/Alkaloide/
andere/Mehrfachtherapie und Cortison
Dauer der Zytostatikatherapie

Transfusionen: bis 1 l / 1,5 - 10 l/>10 l

Osteoporose-
Therapie: Calcium/Vitamin D/Fluor/Kombination

Eisen: bis 2 Monate /> 2 Monate

Hormontherapie: Östrogene/Androgene/Anabolika/Thyroxin/
andere

Strahlentherapie: ja/nein

Sonstige Therapie: Vitamine/Knochenmark-schädigende Sub-
stanzen/andere

Blutbild

Hämoglobin (♂ 14,0 - 18,0, ♀ 12,0 - 16,0 g%)¹⁾

Erythrozyten (♂ 4,6 - 6,2, ♀ 4,2 - 5,4 Mio/mm³)

HbE (27 - 31 picogramm)

Reticulozyten (5 - 15)

Leukozyten (5000 - 10000/mm³)

1) In Klammern sind die Normalwerte angegeben

Differentialblutbild: normal/pathologische Verschiebung/
atypische Zellen/markfremde Zellen/
Normoblasten/Plasmazellen
Blasten (0)
Promyelozyten (0)
Myelozyten (0)
Metamyelozyten (0)
Stabkernige Neutrophile (3 - 5 rel%)
Segmentkernige Neutrophile
(50 - 70 rel%)
Eosinophile (2 - 4 rel%)
Basophile (0 - 1 rel%)
Lymphozyten (25 - 40 rel%)
Monozyten (2 - 6 rel%)
Andere
Gumprecht-Kernschatten: ja/nein
Thrombozyten: (150.000 - 300.000/mm³)

Blutchemie

BKS: normal 7/12 1. Wert 10 - 50
1. Wert 51 - 100 1. Wert > 100
Ca (3,8 - 5,0 mval/l)
P (1,4 - 2,8 mval/l)
Kreatinin (0,5 - 1,2 mg%)
Bilirubin gesamt (bis 1 mg%)
Alk. PH (bis 190 mU/l)
Saure PH (bis 13 mU/l)
S GOT (5 - 20 mU/l)
S GPT (5 - 25 mU/l)
LDH (80 - 240 mU/l)
Fe (♂ 80 - 150 µg%, ♀ 90 - 130 µg%)
UEBK (♂ 180 - 250 µg%, ♀ 150 - 200 µg%)
BZ (60 - 110 mg%)

Lipide: normal (Cholesterin bis 280 mg%,
Triglyzeride bis 200 mg%)/Cholesterin
erhöht/Triglyzeride erhöht/Cholesterin
und Triglyzeride erhöht

Eiweiß:	(6,8 - 8,5 g%)
Elektrophorese:	Alb (59 - 67 rel%) a ₁ (1 - 3 rel%) a ₂ (4 - 8 rel%) beta (5 - 9 rel%) gamma (12 - 18 rel%)
Immunelektrophorese:	Paraprotein: IgM/IgA/IgD/IgM/IgE IgM-Leichtkettentyp: Kappa/Lambda IgG (800 - 1500 mg%) IgA (50 - 200 mg%) IgM (40 - 120 mg%)
SIA-Probe:	positiv/negativ
Coombs-Test:	negativ/positiv
Quick:	normal/< 70%
Blutungszeit:	normal/erhöht
Gerinnungszeit:	normal/erhöht
Immunologische Besonderheiten:	nein/ja
<u>Urin</u>	
Ca (250 mg/24h):	normal/vermindert/erhöht
P (1,3 g/24 h):	normal/vermindert/erhöht
Bence Jones-Protein:	ja/nein

7. Datenverarbeitung

Um eine computergerechte Aufarbeitung aller Daten zu ermöglichen, wurden sämtliche Ergebnisse auf speziell erstellte Datenerfassungsbögen eingetragen. Diese Daten wurden auf Lochkarten übertragen und geprüft. Am Zentralrechner (Siemens 4004/151) des Rechenzentrums im Klinikum Großhadern wurden die Daten dann unter Verwendung des SAVOD-Auswertprogrammes des ISB (Institut für Statistik und Biomathematik) ausgewertet. Im einzelnen wurden Mittelwerte, Spannweiten, Standardabweichungen, Häufigkeitsverteilungen und Kontingenztafeln ermittelt. Für die großzügige Unterstützung sei an dieser Stelle besonders Herrn Professor Knedel, Leiter des ISB, und Herrn Sandel gedankt, der die Rechenarbeit am Zentralrechner anleitete und immer zu allen technischen und statistischen Fragen mit Rat und Hilfe zur Seite stand.

D. Ergebnisse

1. Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv umfaßt 83 myelotomierte Patienten, darunter 49 Frauen (59%) und 34 Männer (41%). Das Durchschnittsalter beträgt 62 Jahre (Spannweite 33 - 83 Jahre).

30 Patienten wurden vor der Myelotomie behandelt, 30 nicht, bei 23 Patienten fehlen entsprechende Angaben. Unter den therapierten Fällen erhielten 8 Patienten Cortison, 15 Zytostatika (10 Monotherapien mit Alkylantien, 5 Mehrfachtherapien), 11 Transfusionen.

1.1 Klinische Haupt- und Nebendiagnosen vor der Myelotomie

In den Tabellen 1 und 2 sind die vor der Myelotomie gestellten klinischen Haupt- und Nebendiagnosen als Übersicht dargestellt.

M. Waldenström	34	
Verdacht auf M. Waldenström	27	
Andere klinische (Verdachts-)Diagnosen:		
Non-Hodgkin-Lymphom-Low grade type ("lymphoretikulär, lymphoproliferativ")	5	
Paraproteinämie	4	
M. Hodgkin	3	
Non-Hodgkin-Lymphom-Low grade type, lymphozytisch ("Lymphadenose")	2	
Non-Hodgkin-Lymphom-High grade type, lymphoblastisch ("Lymphosarkom")	2	
Non-Hodgkin-Lymphom-High grade type	1	
Non-Hodgkin-Lymphom	1	
Plasmozytom	1	
Anämie	1	
Osteomyelosklerose	1	
Carcinom	1	
		<u>22</u>
		83

Tab. 1: Klinische Hauptdiagnosen vor der Myelotomie

Diabetes mellitus	11
Herzinsuffizienz	6
Pulmonale Herzerkrankung	1
Aorteninsuffizienz	1
Hypertonie	2
Generalisierte Arteriosklerose	1
Pneumonie	2
Chronische Pyelonephritis, Harnwegsinfekte	8
Ulcera duodeni, Gastroduodenitis	2
Colitis, Restzustand nach Ruhr	1
Hepatitis	2
Cholezystolithiasis	1
Gicht, Hyperurikämie	2
Hyperthyreose	1
Cerebralsklerose	2
Atrophischer Prozeß im Kleinhirnbereich	1
Follikuläre Spinalerkrankung	1
P.c.P.	1
Coxarthrose	1
Periarthritis humero-scapularis	1
Herpes zoster	2
Rosacea	1

Tab. 2: Klinische Nebendiagnosen

Bei 34 Patienten war zum Zeitpunkt der Myelotomie bereits die Diagnose Makroglobulinämie Waldenström klinisch gesichert. 27 Patienten wurden mit einer auf M.W. lautenden Verdachtsdiagnose und 22 mit anderen klinischen Diagnosen zur Knochenmarksbiopsie überwiesen. Unter diesen anderen Verdachtsdiagnosen sind hinsichtlich der Folgen von Prognose und Therapie besonders die Diagnosen M. Hodgkin, Plasmozytom, Lymphoblastom und Carcinom bemerkenswert. Die klinischen Nebendiagnosen sind zahlreich, wobei eine größere Anzahl in Zusammenhang mit der

Grundkrankheit stehen mag.

1.2 Vorgeschichte

Mögliche Leitsymptome zu Beginn der Erkrankung ergaben sich aus den Angaben der Patienten zur Vorgeschichte und sind hier unterteilt in subjektive und objektive Beschwerden dargestellt:

Müdigkeit	22
Leistungsminderung	10
Schmerz	8
Atemnot	2
Übelkeit	1
Appetitlosigkeit	1
Kälteempfindlichkeit	1
Schwere in den Beinen	1
Durchblutungsstörungen an den Extremitäten	1
Schwindel	1
Schwitzen	1
Husten und Auswurf	1
Diarrhoe, abdominelle Koliken	2
Generalisierter Pruritus	1

Tab. 3: Subjektive Beschwerden

Hämoglobinverminderung	9
BKS-Erhöhung	8
Gewichtsabnahme	8
Lymphknotenvergrößerungen	6
Paraprotein	3
Fieber	2
Infektanfälligkeit	2
Milzvergrößerung	2
Lebervergrößerung	2
Blutung, Thrombozytenminderung	2
Milz- und Lebervergrößerung	1
Pathologisches Differentialblutbild	1
Skelettveränderungen	1
Hautveränderungen	1
Polyneuropathie	1
Malabsorption	1
Granulomatöse Hepatitis	1
Zunahme des Leibesumfanges	1

Tab. 4: Objektive Symptome

Die Patienten gaben Beschwerden seit durchschnittlich 29 Monaten (Spannweite 1 - 156 Monate) an, wobei ein Drittel diese als ständige Müdigkeit und Leistungsminderung schilderten.

1.3 Organmanifestationen

Bei den meisten Patienten wurden Leber, Milz und tastbare Lymphknoten untersucht mit folgendem Ergebnis:

Lebervergrößerung	in 45 von 71 Fällen (63%)
Milzvergrößerung	in 31 von 71 Fällen (44%)
Lymphknotenvergrößerungen	in 22 von 69 Fällen (32%)
- unilokulär	6/69 (9%)
- multilokulär	16/69 (23%)

64% der Patienten hatten zum Biopsiezeitpunkt eine Lebervergrößerung, 44% eine Milzvergrößerung und 31% hatten uni- oder multilokuläre Lymphknotenvergrößerungen.

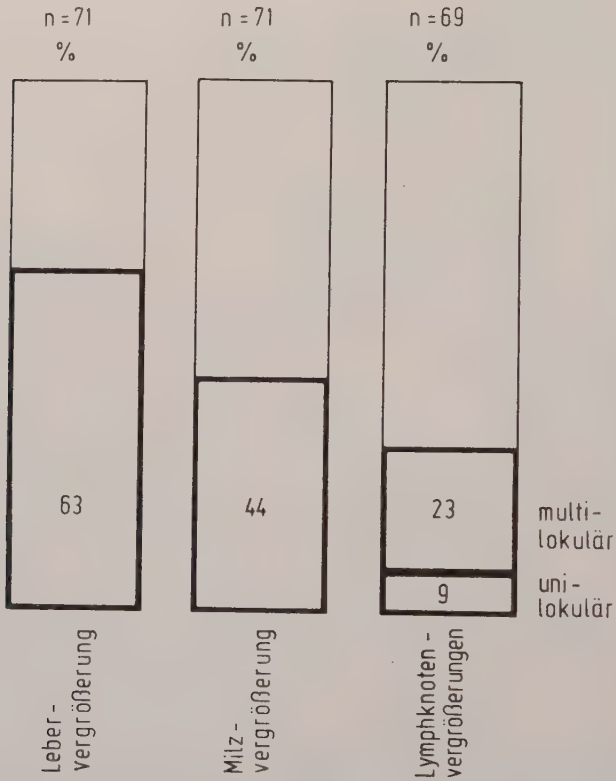


Abb. 1: Organmanifestationen

1.4 Blutbild

Die Untersuchung des Blutbildes ergab:

Erythropenie (♂ < 4,6 Mio/mm ³ , ♀ < 4,2 Mio/mm ³)	in 57 von 72 Fällen (81%)
Thrombopenie (< 150.000/mm ³)	in 40 von 71 Fällen (56%)
Leukopenie (< 5000/mm ³)	in 33 von 78 Fällen (42%)
Leukozytose (> 10.000/mm ³)	in 6 von 68 Fällen (8%)
Lymphozytose (> 40 rel%)	in 24 von 55 Fällen (44%)

Tab. 5: Blutbild

Im Vordergrund steht die Anämie, welche bei 81% der Patienten vorhanden war. Es folgen in der Reihenfolge der Häufigkeit die Thrombozytopenie (56%), die Leukopenie (42%) und die Leukoytose (8%).

1.5 Eiweißbild

Im Serum fanden sich folgende Werte für Gesamteiweiß, Albumin- und γ -Globulinfraktion:

Gesamteiweiß bis 6,7 g%	in 26 von 71 Fällen (37%)
Gesamteiweiß 6,8 - 8,4 g%	in 29 von 71 Fällen (41%)
Gesamteiweiß 8,5 - 9,9 g%	in 16 von 71 Fällen (22%)
Albumin < 59 rel%	in 58 von 73 Fällen (79%)
Albumin 59 - 67 rel%	in 13 von 73 Fällen (18%)
Albumin > 67 rel%	in 2 von 73 Fällen (3%)
γ -Globulin < 12 rel%	in 3 von 75 Fällen (4%)
γ -Globulin 12 - 18 rel%	in 14 von 75 Fällen (19%)
γ -Globulin > 18 rel%	in 58 von 75 Fällen (77%)

Tab. 6: Eiweißbild

Demnach liegt bei 79% der Patienten eine Hypalbuminämie, bei 77% eine Hypergammaglobulinämie bei durchschnittlich normalem Gesamteiweiß vor.

Die Leichtketten der IgM-Paraproteine waren wie folgt verteilt:

IgMK-Leichtketten	in 34 von 38 Fällen (89,5%)
IgML-Leichtketten	in 4 von 38 Fällen (10,5%)

Eine Bence-Jones-Proteinurie wurde in 8 von 29 Fällen (28%) registriert.

1.6 Blutsenkungsgeschwindigkeit

BSG normal (1. Wert bis 10 n.W.)	in 2 von 74 Fällen (3%)
BSG 1. Wert 10 - 50 n.W.	in 15 von 74 Fällen (20%)
BSG 1. Wert 51 - 100 n.W.	in 21 von 74 Fällen (28%)
BSG 1. Wert > 100 n.W.	in 36 von 74 Fällen (49%)

Tab. 7: Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die Blutsenkung war in 97% der Fälle beschleunigt, bei der Hälfte der Kranken sogar über 100 n.W. in der 1. Stunde.

1.7 Biopsien und Punktionen

43 Patienten waren vor der Knochenbiopsie sternalpunktiert worden. Von 12 Patienten lag das Ergebnis einer histologischen Lymphknotenuntersuchung vor. Andere Organuntersuchungen kamen mehr oder weniger häufig vor.

Infiltratzellen	24 (56%)
- Verdacht auf M. Waldenström	7
- Verdacht auf malignes Lymphom	6
- Vermehrung lymphoider, lymphozytischer, plasmazellulärer Zellelemente	11
Verschiedene unspezifische quantitative oder qualitative Veränderungen	13 (30%)
Punctio sicca	5 (12%)
Normaler Befund	1 (2%)

Tab. 8: Sternalpunktion (n = 43)

Infiltrat (Lymphom)	77 (93%)
Kein Infiltrat	6 (7%)

Tab. 9: Knochenbiopsie (n = 83)

Lymphatische Hyperplasie	2 (17%)
Non-Hodgkin-Lymphom	10 (83%)
- lymphozytoides Immunozytom	4
- Lymphom, zu vereinbaren mit M. Waldenström	2
- Non-Hodgkin-Lymphom	2
- Verdacht auf beginnendes Lymphom	1
- wenig differenziertes Retikulosarkom	1

Tab. 10 Lymphknotenbiopsie (n = 12) ¹⁾

"Verdacht auf M. Waldenström"	1
"Lymphoblastisch-plasmazelluläre Entzündung"	1

Tab. 11 Pleurapunktat (n = 2)

¹⁾ Pathologisches Institut der Universität Kiel, Direktor
Professor Dr. K. Lennert (5 Fälle).
Pathologisches Institut der Universität München,
Direktor Professor Dr. M. Eder (1 Fall).

Infiltrat (Lymphom)	9 (50%)
Hepatopathie	4 (22%)
Hepatitis	1 (6%)
Extramedulläre Blutbildung	1 (6%)
Granulom	1 (6%)
Normaler Befund	1 (11%)

Tab. 12: Leberbiopsie (n = 18)

"Großfollikuläres Lymphoblastom"	1
"Hochgradige lymphatische Hyperplasie"	1
"Atypische Retikulumzellen"	1
"Vermehrt fibroblastische Elemente und zahlreiche lymphatische Retikulumzellen"	1
"Entzündung"	1
"Chronische Stauungsmilz"	1

Tab. 13: Milzexstirpation oder -punktion (n = 6)

"Proctitis"	1
"Verdacht auf M. Whipple mit IgG-, IgM-, IgA-produzierenden Zellen"	1

Tab. 14: Darmbiopsie (n = 3)

"Granulomatöse Entzündung mit Verdacht auf Farmerlunge"	1
---	---

Tab. 15: Lungenbiopsie (n = 1)

"Lymphatische Hyperplasie und chronische
Entzündung"

1

Tab. 16: Epipharynxtumor-Probeexzision (n = 1)

Mittels der Sternalpunktion wurden somit in 56% der Fälle Hinweise oder Verdachtsmomente auf M. Waldenström oder andere Lymphomerkrankungen diagnostiziert. Die Knochenmarksbiopsie konnte dagegen in 93% der Fälle ein Lymphom sichern. Die Lymphknotenbiopsie ergab in 83% der Untersuchungen die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphomes.

1.8 Diagnostisches Ergebnis der Myelotomie

Vergleicht man die Ergebnisse der histologischen Knochenmarksuntersuchung mit den zum Zeitpunkt der Myelotomie gestellten klinischen Diagnosen, ergibt sich folgendes:

Bestätigung der zutreffenden klinischen Diagnose	26 (31%)
Bestätigung der zutreffenden klinischen Verdachtsdiagnose	30 (36%)
Keine Bestätigung der klinischen Diagnose oder Verdachtsdiagnose	13 (16%)
Klinische und histologische Verdachtsdiagnose nicht zutreffend	2 (2%)
Richtigstellung der unzutreffenden klinischen Diagnose	6 (7%)
Echte histologische Erstdiagnose (keine Lymphome, keine Milzvergrößerung, kein klinischer Hinweis)	<u>6 (7%)</u>
	83

Tab 17: Diagnostisches Ergebnis der Myelotomie

Die histologische Auswertung der Beckenkammbiopsie konnte in 56/83 Fällen (67%) die klinisch zutreffende Diagnose oder Verdachtsdiagnose bestätigen, nicht dagegen in 13/83 Fällen (16%). In 2/83 Fällen (2%) war sowohl die klinische als auch die histologische Verdachtsdiagnose nicht zutreffend. Bei 12/83 Patienten (14%) wurde die Diagnose M. Waldenström erstmals gestellt. Sechs davon hatten keine Lymphome oder Milzvergrößerung zum Myelotomiezeitpunkt und können daher als echte histologische Erst Diagnosen gelten.

Eine genauere Aufschlüsselung der histologischen Haupt- und Nebendiagnosen ist anschließend dargestellt:

M. Waldenström	70 (84%)
Malignes Lymphom	7 (8%)
Kein Lymphom	6 (7%)
- Eisenmangel	1
- Partielle Markatrophie	2
- Normalbefund	3

Tab. 18: Histologische Hauptdiagnose der Knochenbiopsie (n=83)

Osteoporose	18
- bis 45 Jahre	1 (6%)
- 45 - 70 Jahre	10 (56%)
- über 70 Jahre	7 (39%)
Entzündliche unspezifische Markreaktion	5
Partielle Markatrophie	4
Hepatogene Markreaktion	2
Hämolytische Anämie	1
Tumormyelopathie	1
P.c.P. und andere Arthritiden	1
Hyperparathyreoidismus	1

Tab. 19: Histologische Nebendiagnosen der Knochenbiopsie (n=83)

Unter den histologischen Nebendiagnosen steht die Osteoporose an erster Stelle. Sie kommt bei 22% (18/83) der Patienten vor. 61% (11/18) der Patienten mit Osteoporose sind Männer, 39% (7/18) Frauen. 39% (7/18) der Kranken sind älter als 70 Jahre. Behandelt wurden 5 Patienten (5/15, 67%) mit Osteoporose, davon 1 Patient mit Cortison (1/15, 7%), 1 Patient mit Endoxan (1/15, 7%) und 3 Patienten mit Bluttransfusionen (3/15, 20%). Vergleicht man dagegen die verbleibenden 65 Patienten ohne Osteoporose, so überwiegen in diesem Kollektiv die Frauen (42/65, 65%) meist mittleren Alters (nur 10/65, 15% sind in der Altersgruppe > 70 Jahre). 50% (20/40) wurden vor der Myelotomie behandelt, davon 7 Patienten mit Cortison (7/40, 18%), 14 mit Zytostatika (14/40, 35%) und 11 mit Bluttransfusionen (11/40, 28%).

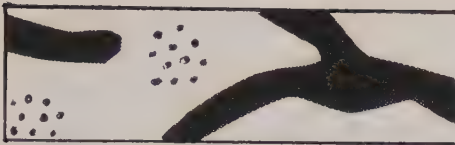
2. Quantitativ und qualitativ ausgewertete Fälle von Makroglobulinämie Waldenström mit Knochenbefall

2.1 Die Knochenmarkshistologie

Um das histologische Bild der Makroglobulinämie Waldenström möglichst genau zu erfassen, wurden die 64 Patienten mit Knochenmarksinfiltration und bester Qualität der histologischen Präparate nach den eingangs geschilderten Kriterien untersucht. Eine Zusammenfassung der dabei ermittelten Ergebnisse wird im folgenden Abschnitt dargestellt.

2.1.1 Verteilungsmuster der Lymphzellinfiltrate

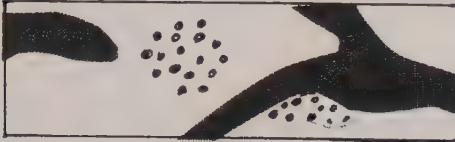
Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der lymphoiden Infiltratzellen im Mark. "Lage zentral" bedeutet, daß die Herde zwischen den Knochenbälkchen liegen.



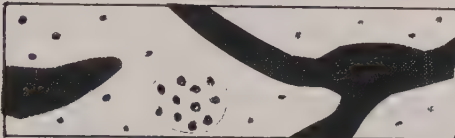
vorwiegend herdförmig -
Lage zentral überwiegend
(zwischen den Knochen-
bälkchen) 14/64 (22%)



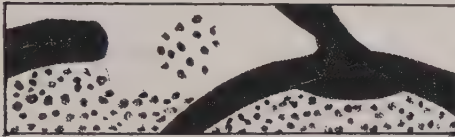
vorwiegend herdförmig -
Lage endostal überwie-
gend 8/64 (12%)



vorwiegend herdförmig -
Lage zentral und en-
dostal gemischt
10/64 (16%)



herdförmig und diffus
7/64 (11%)



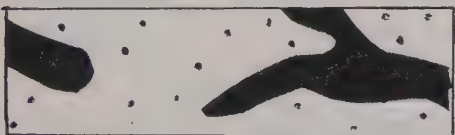
herdförmig und flächen-
haft 9/64 (14%)



flächenhaft unilokulär
8/64 (12%)



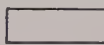
flächenhaft multiloku-
lär 5/64 (8%)



flächenhaft diffus lok-
ker "retikulär"
3/64 (5%)



= Knochen



=Zellmark



= Infiltrat

Abb. 2: Verteilungsmuster der Lymphzellinfiltrate

Das morphologische Bild der Knochenmarksinfiltration bei Makroglobulinämie Waldenström ist demnach bunt und vielseitig, da die Lymphzellinfiltrate einerseits in herdförmiger Anordnung auftreten können, dabei häufiger zwischen den Knochenbälkchen als am Endost, andererseits können die lymphoiden Zellen den Knochen flächenhaft oder diffus "retikulär" oder in gemischter Anordnung infiltrieren. Die herdförmigen Anordnungen machen etwa die Hälfte der Fälle aus, die anderen Verteilungsmuster zusammen die zweite Hälfte.

2.1.2 Zur Abgrenzung von lymphoiden Infiltraten und Myelopoese

Der Grenzbereich zwischen Infiltrat und Zellmark ist

Überwiegend scharf/in einigen Bereichen unscharf	1/55 (2%)
Überwiegend unscharf	11/55 (20%)
unscharf	43/55 (78%).

Die Infiltrate werden begrenzt von

vorwiegend Fettmark	3/46 (7%)
vorwiegend Zellmark	9/46 (20%)
Zellmark/Fettmark gemischt	25/46 (54%)
vorwiegend Fettmark und größere Sinus	1/46 (2%)
vorwiegend Zellmark und größere Sinus	1/46 (2%)
Zellmark/Fettmark gemischt und größere Sinus	7/46 (15%).

Die Infiltrate lassen sich in fast allen Fällen nur unscharf vom Zellmark abgrenzen. Soweit der Grenzbereich beurteilbar ist, wird das Infiltrat meist von Fett- und Zellmark, in einigen Fällen auch von größeren Sinus umgeben.

2.1.3 Morphologie der Infiltrate

Zelldichte im Zentrum des Infiltrates lockerer, zum Rand dichter	10/57 (18%)
Zelldichte gleichmäßig	47/57 (82%)

Die Zelldichte der Infiltrate ist Überwiegend gleichmäßig (47/57). Selten läßt sich ein besonderer Aufbau erkennen. In 10 von 57 dahingehend beurteilbaren Präparaten erscheint die Zelldichte im Zentrum des Infiltrates lockerer, zum Rand hin dichter.

2.1.4 Aufbau der Infiltrate

Die Infiltrate sind zusammengesetzt aus vorwiegend reifen lymphoiden Zellen, Plasmazellen, Retikulumzellen, Mastzellen, eosinophilen Granulozyten, Megakaryozyten und unreifen Zellen. Über die Menge, Verteilung und Lokalisation dieser Zellen und ihre Menge im Infiltrat im Vergleich zur Restmyelopoese berichtet die Tabelle 21.

Häufigkeit der unreifen Zellen im Infiltrat:

vorwiegend reife lymphoide Zellen, wenig unreife Zellen	58/62 (94%)
vorwiegend reife lymphoide Zellen, unreife Zellen stellenweise auffällig vermehrt	4/62 (6%)
reife lymphoide Zellen vorhanden, Blasten stark vermehrt	0
Überwiegend unreife Zellen	0

Verteilung der Blasten:

diffus	11/15 (73%)
herdförmig	1/15 (7%)
diffus und herdförmig	3/15 (20%)

Lokalisierung der unreifen Zellen im Infiltrat:

diffus, keine erkennbare Lokalisation	7/13 (54%)
zentrale Bereiche	6/13 (46%)

Tab. 20: Unreife Zellen im Infiltrat

	Lymphoide	Plasma- zellen	Retikulum- zellen	Mastzellen	Eosinophile Leukozyten	Megakaryo- zyten
<u>Merkmale:</u> keine	0	0	0	2/64 (3%)	22/64 (34%)	33/63 (52%)
wenig	0	19/64 (30%)	15/64 (23%)	18/64 (28%)	23/64 (36%)	27/63 (43%)
häufig	0	30/64 (47%)	45/64 (70%)	25/64 (39%)	19/64 (30%)	3/63 (5%)
viele	4/64 (6%)	14/64 (22%)	4/64 (6%)	19/64 (30%)	0	0
sehr viele	60/64 (94%)	1/64 (1%)	0	0	0	0
<u>Verteilung:</u>						
diffus	63/64 (98%)	15/60 (25%)	55/62 (89%)	52/60 (87%)	10/39 (26%)	13/24 (54%)
herdförmig	0	1/60 (2%)	0	0	17/39 (43%)	1/24 (4%)
perivascular/sinuös	0	0	0	1/60 (1%)	0	0
diffus, hf., pv/s.	0	16/60 (27%)	0	0	0	0
diffus u. herdf.	1/64 (2%)	17/60 (28%)	7/62 (11%)	0	12/39 (31%)	10/24 (42%)
herdf. u. pv/s	0	2/60 (3%)	0	0	0	0
diffus u. pv/s	0	9/60 (15%)	0	7/60 (12%)	0	0
<u>Lokalisation:</u>						
nicht erkennbar	48/48(100%)	29/46 (63%)	47/47(100%)	13/46 (28%)	5/35 (14%)	4/20 (20%)
zentrale Infiltrat- bereiche	0	0	0	0	0	0
Randbereiche bevorz.	0	17/46 (37%)	0	33/46 (72%)	30/35 (86%)	16/20 (80%)
besondere Lokalisa- tion (Endost...)	0	0	0	0	0	0
<u>Verhältnis zur Rest- myelopoese:</u>						
keine Angabe	10/57 (18%)	10/57 (18%)	10/57 (18%)	10/56 (18%)	9/55 (16%)	9/54 (17%)
möglich	16/57 (28%)	16/57 (28%)	16/57 (28%)	7/56 (12%)	13/55 (24%)	0
kein Unterschied	1/57 (2%)	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	18/55 (33%)	11/54 (20%)
vermindert	0	0	0	0	14/55 (25%)	34/54 (63%)
stark vermindert	28/57 (49%)	28/57 (49%)	28/57 (49%)	34/56 (61%)	1/55 (2%)	0
vermehrt	2/57 (3%)	2/57 (3%)	2/57 (3%)	5/56 (9%)	0	0
stark vermehrt						

Tab. 21: Aufbau der Infiltrate

Die lymphoiden Zellen stellen den Hauptanteil der Infiltrate dar und sind diffus über den gesamten Infiltratbereich verteilt.

Unreife Zellen kommen selten vor. Nur in 4 von 62 Beobachtungen sind sie stellenweise auffällig vermehrt.

Häufig (30/64), oft sehr häufig (14/64) sind Plasmazellen im Infiltrat vertreten, teils diffus, teils herdförmig, teils gefäßbezogen angeordnet, meist ohne besondere Bevorzugung eines Infiltratbereiches, allerdings in 17 von 46 Fällen den Randbereich des Infiltrates bevorzugend.

Die Retikulumzellen kommen häufig vor, diffus, selten herdförmig verteilt mit keiner erkennbaren bevorzugten Lokalisation im Infiltrat.

Eine Mastozytose ist häufig (25/64) bis sehr häufig (19/64). Die Mastzellen sind diffus, seltener perivasal oder sinuös verteilt. In 2/3 der Beobachtungen liegen sie im Randbereich überwiegend.

Seltener kommen im Infiltrat eosinophile Granulozyten vor. Sie sind oft herdförmig angeordnet und liegen bevorzugt im Randbereich der Infiltrate. Auch Megakaryozyten kommen seltener vor, dann meist diffus im Randbereich der Infiltrate.

Plasmazellen, Retikulumzellen und Mastzellen kommen im Vergleich zur Restmyelopoese häufiger im Infiltrat vor, eosinophile Granulozyten und Megakaryozyten seltener.

2.1.5 Struktur der Einzelzellen

Es wurde versucht, die lichtmikroskopisch erfaßbaren Besonderheiten in der Struktur der kleinen lymphoiden Zellen und der unreifen Zellen statistisch aufzuarbeiten.

Kleine lymphoide Zellen:

<u>Zellkern:</u>	vorwiegend rund	34/64 (53%)
	vorwiegend gebuchtet	17/64 (27%)
	polymorph	13/64 (20%)
<u>Chromatin:</u>	dicht, grob	27/63 (43%)
	dicht, grob, teilweise Radspeichenstruktur	22/63 (35%)
	aufgelockert, fein	0
	aufgelockert, grob	5/63 (8%)
	aufgelockert, teilweise Radspeichenstruktur	2/63 (3%)
	Kombination	7/63 (11%)
<u>Nucleolen:</u>	keine	1/62 (2%)
	wenig	27/62 (43%)
	häufig	34/62 (55%)
<u>Zytoplasma-</u>	wenig	62/63 (98%)
<u>Menge:</u>	mittel	1/63 (2%)
	viel	0
<u>Zytoplasma-</u>		
<u>Farbe:</u>	schwach basophil	64/64 (100%)
<u>Zytoplasma-</u>	homogen	2/62 (3%)
<u>Qualität:</u>	feingranulär	59/62 (95%)
	grobgranulär	1/62 (2%)

Tab. 22: Struktur der Einzelzellen - kleine lymphoide Zellen

Unreife Zellen:

<u>Zellkern:</u>	rund, leicht gebuchtet bis oval	17/20 (85%)
	vorwiegend gebuchtet, nierenförmig gelappt	1/20 (5%)
	polymorph	1/20 (5%)
	polymorph und mehrkernig	1/20 (5%)
<u>Chromatin:</u>	hell, fein granuliert	11/19 (58%)
	hell, grob granuliert	8/19 (42%)
	dicht	0
<u>Nucleolen:</u>	vereinzelt	0
	häufig	16/18 (89%)
	häufig, meist mehr als 2 Nucleolen pro Zellkern	2/18 (11%)
<u>Riesennucleolen:</u>	keine	19/19 (100%)
<u>Zytoplasma-</u>	wenig	6/19 (32%)
<u>Menge:</u>	mittel	13/19 (68%)
	viel	0
<u>Zytoplasma-</u>	klar	0
<u>Farbe:</u>	schwach basophil	9/19 (47%)
	basophil	10/19 (53%)
	eosinophil	0
<u>Zytoplasma-</u>	homogen	0
<u>Qualität:</u>	feingranuliert	18/18 (100%)
	grobgranuliert	0

Tab. 23: Struktur der Einzelzellen - unreife Zellen

Die kleinen lymphoiden Zellen sind fast nacktkernig. Das wenige, schwach basophile Zytoplasma, meist feingranulärer Qualität, umgibt einen überwiegend runden, manchmal gebuchteten oder gelappten Kern von meist dichtem groben Chromatin. In etwa ein Drittel der Fälle ist eine Radspeichenstruktur angedeutet. Die Kerne können ein oder mehrere Nukleolen enthalten. Wegen der geringen Anzahl der zu beobachtenden Blasten und deren polymorphen Aussehens ist eine Beschreibung der "typischen unreifen Zellen" schwierig. Meist haben sie einen runden bis ovalen Zellkern von hellem grob- bis feingranuliertem Chromatin. Nukleolen kommen im Kern häufig vor. In 2 von 18 Fällen waren mehr als zwei Nukleolen pro Zellkern vorhanden. Riesennukleolen sind nicht zu beobachten. Das feingranulierte, basophile bis schwach basophile Zytoplasma ist größer als bei den kleinen Lymphoiden. Diese unreifen Zellen waren häufiger diffus, seltener herdförmig verteilt, in 6 von 13 Fällen mehr im zentralen Bereich des Infiltrates gelegen, in 7 von 13 Fällen ohne erkennbare Lokalisation.

2.1.6 Einschlusskörper

In der nächsten Tabelle sind Menge und Lokalisation der lymphoiden Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen dargestellt.

Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen:

<u>Menge:</u>	keine	21/61 (34%)
	vereinzelt	32/61 (53%)
	viele	8/61 (13%)
<u>Lokali- sation:</u>	intraplasmatisch	2/40 (5%)
	intranukleär	27/40 (68%)
	beides	3/40 (7%)
	nicht entscheidbar	8/40 (20%)

Tab. 24: Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen

Auffällig sind vor allem die PAS-positiven Einschlüsse in den lymphoiden Zellen, die in 32 von 61 Fällen vereinzelt, bei 8 von 61 Patienten häufig vorkommen, meist intranukleär gelegen oder an lichtmikroskopisch nicht entscheidbarer Stelle im Grenzbereich Kern-Plasma.

Über PAS-positive Einschlüsse und Russelkörperchen in Plasmazellen berichtet die nächste Tabelle.

Plasmazellen mit PAS-positiven Einschlüssen:

<u>Menge:</u> keine	53/63 (84%)
wenig	7/63 (11%)
wenig und Russel-Körper	2/63 (3%)
viele und Russel-Körper	1/63 (2%)

Plasmazellen mit Russelkörperchen:

Menge:	12/64 (19%)
--------	-------------

Tab. 25: Plasmazellen mit Einschlüssen

Russel-Körperchen enthalten die vermehrt vorkommenden Plasmazellen bei 12 von 64 Patienten. Plasmazellen mit PAS-positiven Einschlüssen kommen seltener vor.

2.1.7 Eisenspeicherung der Retikulumzellen

Die ersten beiden Tabellen beziehen sich auf die Eisenspeicherung in den Retikulumzellen bezogen auf das gesamte Biopsiepräparat, die anschließenden Tabellen auf die Eisenspeicherung in den Retikulumzellen des Infiltratbereiches.

Eisen:

<u>Menge:</u>	vermindert	12/64 (19%)
	normal	28/64 (44%)
	vermehrt	22/64 (34%)
	stark vermehrt	2/64 (3%)

<u>Verteilung:</u>	diffus	51/63 (81%)
	diffus und herdförmig	3/63 (5%)
	Ringsideroblasten	0
	Besonderheit	9/63 (14%)

(neben der diffusen Verteilung findet sich das Eisen im Sinusendothel (5/63), im Sinus (3/63), am Endost (1/63).

Tab. 26: Eisenspeicherung der Retikulumzellen im Knochenmark

Eisenspeicherung in den Retikulumzellen des Infiltrates:

Art:	Eisen fein	33/56 (59%)
	Eisen grob	3/56 (5%)
	Eisen fein und grob	20/56 (36%)

<u>Menge:</u>	keine	7/63 (11%)
	wenig	30/63 (48%)
	normal	16/63 (25%)
	vermehrt	10/63 (16%)
	stark vermehrt	0

Verhältnis Eisenspeicherung Infiltrat/Restmyelopoese:

	keine Angabe möglich	11/64 (17%)
	kein Unterschied	16/64 (25%)
	vermindert	17/64 (27%)
	stark vermindert	14/64 (22%)
	vermehrt	4/64 (6%)
	stark vermehrt	2/64 (3%)

Tab. 27: Eisenspeicherung der Retikulumzellen im Infiltrat

Das meist diffus verteilte Eisen ist in 28 von 64 Fällen in normaler Menge im Knochenmark vorhanden, in 24 von 64 Fällen vermehrt und in 12 von 64 Fällen vermindert. Die Siderinspeicherung im Infiltratbereich ist eher spärlich und gegenüber der Restmyelopoese in der Hälfte der Beobachtungen vermindert.

2.1.8 Phagozytose

keine	0	40/64 (62%)
Schaumzellen		3/64 (5%)
nekrotische Kerne in Histiozyten		6/64 (9%)
anderes Material in Histiozyten		1/64 (2%)
phagozytierende Megakaryozyten		14/64 (22%)

Tab. 28: Phagozytose

In 24 von 64 Fällen wird eine Phagozytose registriert. Bei 3 Patienten können Schaumzellen, bei 7 Patienten nekrotische Kerne oder anderes Material in Histiozyten und in 14 Fällen "phagozytierende Megakaryozyten" beobachtet werden.

2.1.9 Fasern

Das Vorkommen von argentophilen Fasern im Interstitium wurde untersucht. Eine Vermehrung der argentophilen Fasern ist auffällig bei 61 von 63 Fällen (97%). Sie sind diffus im gesamten Knochenmark oder im Infiltratbereich verteilt, nicht herdförmig, endostal oder gefäßbezogen. Die Fasern finden sich insgesamt häufiger im Infiltratbereich als diffus im Knochenmark. In den Fällen jedoch, in denen die Fasern diffus im gesamten Knochenmark vorkommen, liegt nur in 35% der Fälle (21/59) eine zusätzliche Vermehrung der Fasern im Infiltratbereich vor, in 49% (29/59) erscheinen sie sogar

im Infiltrat weniger als in der Restmyelopoese.

<u>Menge:</u>	keine	2/63 (3%)
	vermehrt	57/63 (91%)
	stark vermehrt	4/63 (6%)

<u>Verteilung:</u>	diffus	10/63 (16%)
	im Infiltratbereich	40/61 (66%)
	diffus und im Infiltrat- bereich	11/61 (18%)
	herdförmig	0
	endostal	0
	gefäßbezogen	0

Verhältnis Faserbildung im Infiltrat/Restmyelopoese:

keine Aussage möglich	5/59 (9%)
kein Unterschied	4/59 (7%)
vermindert	29/59 (49%)
vermehrt	21/59 (35%)
stark vermehrt	0

Tab. 29: Fasern

2.1.10 Arteriell System

Arteriolen und arterielle Kapillaren wurden auf ihre Anzahl und pathologische Veränderungen untersucht. Bezüglich der Menge ergaben sich keine Auffälligkeiten. 11 von 62 Patienten haben völlig normale Gefäße, bei 51 von 62 Fällen beobachtet man Verquellungen, Arteriosklerose und/oder PAS-positive Niederschläge. Entzündliche oder hyaline Veränderungen oder sonstige Besonderheiten sind nicht auffällig.

Arterien:

Menge: normal

<u>Veränderungen:</u>	keine	11/62 (18%)
	Verquellungen	3/62 (5%)
	Arteriosklerose	2/62 (3%)
	PAS-positive NS	25/62 (40%)
	Kombination	21/62 (34%)
	Entzündungen	0
	Hyalin	0
	Besonderheit	0

Tab. 30: Arteriell System

2.1.11 Sinussystem

Die nächste Tabelle zeigt die Menge der Sinus im gesamten Präparat und deren pathologische Veränderungen, und daran anschließend ist dargestellt, ob das Sinussystem im Infiltratbereich bezüglich seiner Menge abweicht oder Besonderheiten zeigt. Das Sinussystem erscheint bei qualitativer Betrachtung in den meisten Fällen in normalem Ausmaß angelegt, in 8 von 64 Beobachtungen vermehrt. In der quantitativ-morphometrischen Auswertung ist der Anteil der Sinus 4 Vol% im Vergleich dazu das Normalfallkollektiv mit 2 Vol% Sinus (siehe dort). Als Sinusveränderungen beobachtet man am häufigsten Wandläsionen (25/63), ferner Ektasien mit oder ohne Wandsklerose (15/63), in 2 Fällen fällt eine endostale Sinusvermehrung auf. Die Menge der Sinus im Infiltratbereich ist im Vergleich zu Restmyelopoese eher vermindert (34/59), nur in 2 Fällen vermehrt.

Sinus:

<u>Menge:</u>	vermindert	0
	normal	56/64 (87%)
	vermehrt	8/64 (13%)
<u>Veränderungen:</u>	keine	21/63 (33%)
	Ektasie	7/63 (11%)
	Ektasie und Wandsklerose	8/63 (13%)
	Wandläsion	25/63 (40%)
	Endostale Sinusver- mehrung	2/63 (3%)

Sinussystem im Infiltrat:

<u>Menge:</u>	vermindert	34/59 (58%)
	normal	23/59 (39%)
	vermehrt	2/59 (3%)
<u>Besonderheiten:</u>	Ektasie	7/22 (32%)
	Sklerose	4/22 (18%)
	Wandauflösung	10/22 (46%)
	Kombination	1/22 (4%)

Tab. 31: Sinussystem

2.1.12 PAS-positive Niederschläge

Art und Vorkommen von PAS-positiven Niederschlägen außerhalb der Gefäße (im Interstitium), im Gefäßlumen (intravasal, sinusoidal) und in der Gefäßwand wurden untersucht, sowie die Frage, ob diese Niederschläge in einem besonderen Bezug zum Infiltratbereich stünden. PAS-positive Einweißablagerungen kommen bei fast allen Patienten im Gefäßsystem vor, in der Hälfte der Fälle schwach, sonst stark PAS-positiv angefärbt. Die Niederschläge finden sich zum Teil im Lumen, zum Teil in den Gefäßwänden der arteriellen Gefäße und Sinus.

Dabei kann eine Häufung der Niederschläge in den Gefäßen der Infiltrate nicht beobachtet werden. In den meisten Fällen können im Interstitium in der entsprechenden Färbung PAS-positive Eiweißablagerungen erkannt werden.

PAS-positive Niederschläge:

<u>Art:</u>	keine	1/64 (2%)
	gering PAS-positiv	17/64 (26%)
	deutlich PAS-positiv	16/64 (25%)
	gering und deutlich PAS-positiv	30/64 (47%)

Ort des PAS-positiven Materials:

extravasal	2/63 (3%)
intravasal/sinusoidal	5/63 (8%)
extravasal u. intravasal/sinusoidal	6/63 (9%)
extravasal u. intravasal/sinusoidal u. in der Gefäßwand	35/63 (56%)
intravasal/sinusoidal u. in der Gefäßwand	13/63 (21%)
extravasal u. in der Gefäßwand	2/63 (3%)

Lokalisation:

im Infiltrat:	8/61 (13%)
außerhalb des Infiltrates	11/61 (18%)
in und außerhalb des Infiltrates	42/61 (69%)

Besonders bevorzugte Lokalisation der NS im Infiltrat:

keine

Verhältnis NS im Infiltrat/Restmyelopoese:

keine Angabe	17/53 (32%)
kein Unterschied	18/53 (34%)
vermindert	12/53 (23%)
stark vermindert	2/53 (4%)
vermehrt	4/53 (7%)

Tab.32: PAS-positive Niederschläge

2.1.13 Myelopoese

Es folgt eine qualitative Beurteilung der Menge und Reife der Myelopoese.

Erythropoese:

Menge:

stark vermindert	16/64 (25%)
vermindert	11/64 (17%)
normal	31/64 (49%)
vermehrt	6/64 (9%)
stark vermehrt	0

Reife:

stark vermindert	3/54 (5%)
vermindert	15/54 (28%)
normal	36/54 (67%)

Granulopoese:

Menge:

stark vermindert	17/64 (26%)
vermindert	10/64 (16%)
normal	30/64 (47%)
vermehrt	7/64 (11%)
stark vermehrt	0

Reife:

stark vermindert	2/55 (4%)
vermindert	12/55 (22%)
normal	41/55 (74%)

Megakaryopoese:

Menge:

stark vermindert	10/64 (15%)
vermindert	3/64 (5%)
normal	46/64 (72%)
vermehrt	5/64 (8%)
stark vermehrt	0

Reife:

stark vermindert	0
vermindert	9/55 (16%)
normal	46/55 (84%)

Eosinophile Granulopoese:

Menge:

stark vermindert	13/64 (20%)
vermindert	4/64 (6%)
normal	28/64 (44%)
vermehrt	18/64 (28%)
stark vermehrt	1/64 (2%)

Nekrotische Myelopoesezellen:

keine	26/64 (40%)
vermehrt	33/64 (52%)
stark vermehrt	5/64 (8%)

Tab. 33: Myelopoese

Die Myelopoese des infiltrierten Knochens ist insgesamt vermindert (siehe auch morphometrische Ergebnisse). In etwa der Hälfte der Fälle ist die Menge der Erythro- und Granulopoese normal. In 27 von 64 Fällen ist die Erythropoese vermindert (11/64) oder stark vermindert (16/64), in gleich vielen Fällen ist die Granulopoese vermindert (10/64) oder stark vermindert (17/64). 46 von 64 Patienten haben eine normale Megakaryopoese, 13 von 64 eine verminderte. Eine verstärkte Myelopoese findet man bezüglich aller drei Zellsysteme eher seltener: in 6 von 64 Fällen ist die Erythro-, in 7/64 die Granulo- und in 3/64 die Megakaryopoese verstärkt. Die eosinophilen Granulozyten machen insofern eine Ausnahme, da sie in nur 17 von 64 Fällen vermindert, dagegen in 18 von 64 Fällen vermehrt auftreten. Dies ist jedoch nicht auf eine Vermehrung in den Infiltraten zurückzuführen, da die Eosinophilen in den Infiltraten im Verhältnis zur Restmyelopoese eher vermindert vorkommen (siehe dort).

Die Zellreife ist in der gesamten Myelopoese meist in normalem Verhältnis der einzelnen Reifegrade zueinander. Einen höheren Anteil unreifer Zellen findet man am häufigsten in der Granulopoese (18/54). Vermehrte Nekrosen von Myelopoesezellen beobachtet man in 38 von 64 Fällen, wobei jedoch die Anhäufung der Abbauförmern nicht so bedeutend ist, daß von einer "Rechtsverschiebung" die Rede sein darf.

2.1.14 Mitosen

Die Häufigkeit von Mitosen wurde im gesamten Knochenmarksschnitt beurteilt.

Eine verstärkte Mitosetätigkeit ist weder in normalen noch in infiltrierten Knochenmarksanteilen auffällig.

<u>Mitosen:</u>	keine	44/54 (81%)
	vereinzelt	9/54 (17%)
	mäßig	1/54 (2%)
	viele und pathologische	0

Tab. 34: Mitosen

2.1.15 Fettzellenverteilung

Die Verteilung der Fettzellen im infiltrierten Knochenmark ist die Fragestellung der nächsten Tabelle.

Fettzellenverteilung:

diffus	34/57 (60%)
endostal	1/57 (2%)
diffus und herdförmig	8/57 (14%)
diffus und endostal	5/57 (9%)
diffus, herdförmig und endostal	9/57 (16%)

(Kein Fett bei 7/64 Patienten.)

Tab. 35: Fettzellenverteilung

Der Anteil der Fettzellen im Zellmark ist eher gering (siehe auch morphometrische Ergebnisse). Die Fettzellen sind meist diffus verteilt und zeigen keine Auffälligkeiten.

2.1.16 Knochen

Der Knochen wurde im gesamten Schnittpräparat bezüglich seiner Spongiosastruktur und seiner Umbaudaten beurteilt, sowie ein möglicher Zusammenhang dieser Daten zur Knochenmarksinfiltration untersucht.

<u>Spongiosastruktur:</u>	normal	45/64 (70%)
	herdförmige Rarefizierung	19/64 (30%)
	andere Veränderungen	0
<u>Osteoblast. Umbau:</u>	vermindert	1/64 (2%)
	normal	49/64 (76%)
	vermehrt	14/64 (22%)
<u>Osteoklast. Umbau:</u>	vermindert	1/64 (2%)
	normal	54/64 (84%)
	vermehrt	9/64 (14%)
<u>Osteozyten:</u>	normal	

	Spongiosararefi- zierung ohne Umbau	Osteoblast. Knochenumbau	Osteoklast. Knochenumbau
kein	12/61 (20%)	3/62 (5%)	12/61 (20%)
innerhalb des Infiltrates	15/61 (24%)	8/62 (13%)	9/61 (14%)
außerhalb des Infiltrates	17/61 (28%)	26/62 (40%)	28/61 (46%)
innerhalb und außerhalb des Infiltrates	17/61 (28%)	26/62 (42%)	12/61 (20%)

Tab. 36: Knochen

Wie die morphometrischen Ergebnisse (Kapitel 4) zeigen werden, geht die Knochenmasse bei Knochenmarksinfiltration etwas zurück. Deutliche herdförmige Rarefizierungen sind qualitativ in etwa ein Drittel der Fälle (19/64) zu erkennen. Der osteoblastische Umbau ist in 14 von 64 Beobachtungen gesteigert, der osteoklastische Umbau in 9 von 64 Fällen. Die Knochenumbauvorgänge osteoblastischer und osteoklastischer Art finden sich häufiger außerhalb der infiltrierten Bereiche. Eine Spongiosararefizierung ohne Umbauvorgänge scheint nicht in besonderer Beziehung zu den Knochenmarksinfiltrationen zu stehen.

2.2. Die Klinik

Die zwischen 33 und 79 Jahre alten Patienten waren durchschnittlich 60,3 Jahre alt. Die 23 Männer waren im Alter von durchschnittlich 63,4, die 41 Frauen im Alter von 58,5 Jahren.

Die wichtigsten klinischen Daten sind in den folgenden Tabellen graphisch dargestellt. Im Vordergrund stehen die Vergrößerung von Leber, Milz und/oder Lymphknoten, die Anämie, die Thrombozytopenie und die meist stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit.

2.2.1 Organvergrößerungen

0 20 40 60 80 100 %



Milzvergrößerung in 26/57 46%
Fällen

Lebervergrößerung in 39/58 67%
Fällen

Lymphknotenvergrößerungen
in 16/54 Fällen 29,6%

-unilokulär: 4/54 7,4%

-multilokulär: 12/54 22,2%

Abb. 3: Organmanifestationen

Organvergrößerungen findet man häufig: eine Lebervergrößerung in 67% der Fälle, eine Milzvergrößerung in 46% und eine Lymphknotenvergrößerung in 30% der Fälle.

2.2.2 Blutbild

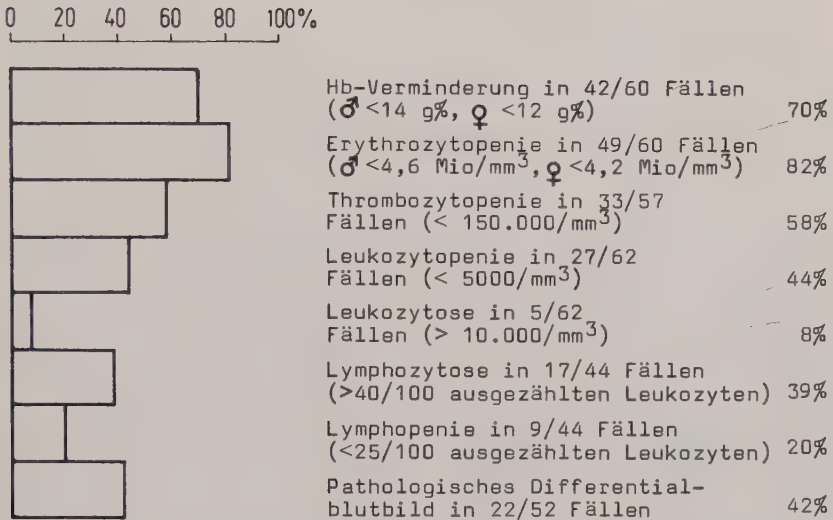


Abb. 4: Blutbild

Auffällig ist vor allem die Anämie. Der Durchschnittswert der ermittelten Erythrozytenzahl beträgt $3,5 \text{ Mio/mm}^3$. Das Differentialblutbild war in 22/52 Fällen durch eine pathologische Verschiebung auffällig, meist bedingt durch eine wesentliche Erhöhung der Lymphozytenzahl (Durchschnittswert der Lymphozyten: $40,5 \text{ rel\%}$) bei einer durchschnittlichen Anzahl von $5.600 \text{ Leukozyten/mm}^3$. In 3/52 Fällen (6%) fanden sich zusätzlich Normoblasten, in 1/52 Fällen (2%) atypische Zellen.

2.2.3 Eiweißbild

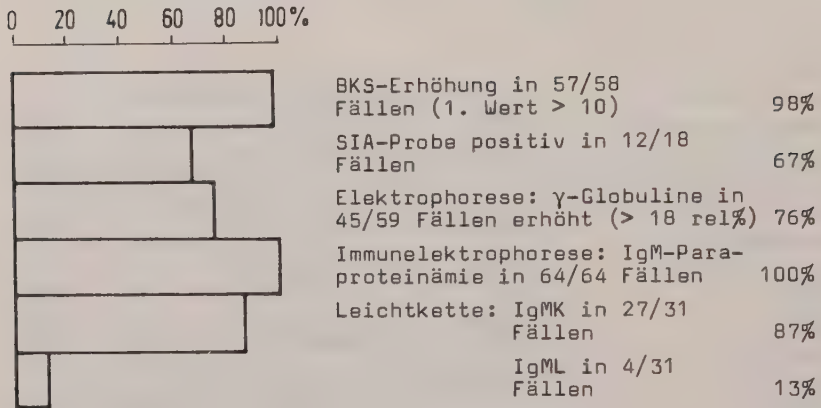


Abb. 5: Eiweißbild

Die Senkungsreaktion war nur in einem Fall normal. In 9/58 Fällen (15%) lag der 1. Wert über 10, in 19/58 Fällen (33%) über 51 und in 29/58 Fällen (50%) über 100 mm.

Das Eiweiß war durchschnittlich 7,5 g%. In 25/56 Fällen (45%) lag es im Normbereich (6,8 - 8,5 g%), in 20/56 Fällen (36%) war es unter 6,8 g%, in 11/56 Fällen (20%) über 8,5 g%. Da die Gammaglobulinfraktion in 76% der Fälle erhöht war, während das Eiweiß in nur 20% erhöht war, kann es sich nicht in allen Fällen um eine absolute Gammaglobulinämie handeln, sondern meist um eine relative.

3. Makroglobulinämie Waldenström ohne Knochenmarksbefall

Bei sechs Patienten mit klinisch eindeutiger Makroglobulinämie Waldenström konnte kein Knochenmarksbefall nachgewiesen werden. Vier Patienten hatten auch keine Lymphome in Lymphknoten, Milz, Leber oder extralymphatischen Organen, zwei Patienten hatten auf MW verdächtige Lymphknoteninfiltrationen. Das durchschnittliche Alter der 4 männlichen und 2 weiblichen Patienten war 61 Jahre (Spannweite 39 - 72 Jahre).

Vier Knochenbiopsien konnten wegen sehr guter Präparatqualität genauer untersucht werden mit der Frage nach unspezifischen Veränderungen. Sie sind in der Tabelle 37 den 64 MW-Fällen mit Knochenmarksinfiltration gegenübergestellt. Dabei findet sich bei 2 Patienten eine Vermehrung der Plasmazellen in diffuser und perikapillärer Verteilung, bei 3 Patienten eine Vermehrung der Mastzellen. Die Mastzellen verteilen sich bei 3 Patienten in diffuser Form, bei 1 Patienten gefäßbezogen. Unspezifische Lymphzelleninfiltrate sind nicht zu finden.

Der Sideringehalt ist in der Hälfte der Fälle eher spärlich, sonst unauffällig.

In 3 von 4 Fällen sind PAS-positive Niederschläge nachweisbar.

Der Knochen ist meist normal strukturiert. Bei einem 39-jährigen Patienten fällt allerdings eine herdförmige Rarefizierung des Knochens auf. Osteoblastischer und osteoklastischer Umbau erscheint bei 2 Patienten im Rahmen des Normalen, bei den beiden anderen Fällen zum Teil deutlich gesteigert, besonders deutlich bei einer 72-jährigen Frau.

Eine Vermehrung der Retikulinfasern fehlte bei allen Patienten dieses Kollektivs.

Die meist normal ausgereifte Myelopoese war insgesamt vermindert, der Fettmarkanteil bei allen Patienten deutlich erhöht. In einzelnen Fällen fand sich eine leicht unreife, dann deutlich gesteigerte Erythro- und/oder Granulozytopoese. Unauffällig war die Megakaryozytopoese.

	MW. ohne Kno- chenbefall (n = 4)	MW. mit Kno- chenbefall (n = 64)
<u>Plasmazellen:</u>		
<u>Menge:</u>		
normal	2/4	14/64
vermehrt	2/4	50/64
<u>Verteilung:</u>		
perikapillär	1/3	2/63
diffus, perikapillär und/oder herdförmig	2/3	61/63
<u>Mastzellen:</u>		
<u>Menge:</u>		
normal	1/4	14/64
vermehrt	3/4	50/64
<u>Verteilung:</u>		
diffus	3/4	5/61
gefäßbezogen	1/4	7/61
Kombination	0	49/61
<u>Eisen-Menge:</u>		
vermindert	2/4	12/64
normal	2/4	28/64
vermehrt	0	24/64
<u>Spongiosastruktur:</u>		
normale Struktur	3/4	45/64
herdförmige Rare- fizierung	1/4	19/64
<u>Osteoblastischer Umbau:</u>		
vermindert	0	1/64
normal	2/4	49/64
gesteigert	2/4	14/64
<u>Osteoklastischer Umbau:</u>		
vermindert	0	1/64
normal	2/4	54/64
gesteigert	2/4	9/64
<u>Arteriolen und Kapillaren:</u>		
PAS-positive Niederschläge	3/4	40/64

Tab. 37: Vergleich der Knochenmarkshistologie bei MW ohne
und mit Knochenmarksinfiltration

Folgende Veränderungen des Knochens und Knochenmarks ähneln sich somit tendenziell in den positiven und negativen Fällen (siehe auch morphometrische Ergebnisse im nächsten Kapitel): Verminderung des Knochen- und Zellmarkgehaltes, Vermehrung von Plasma- und Gewebsmastzellen, PAS-positive Niederschläge in und um Gefäße.

4. Ergebnisse der morphometrischen Auswertung

In der Abbildung 6 sind die Ergebnisse der morphometrischen Auswertung der Myelotomien dargestellt.

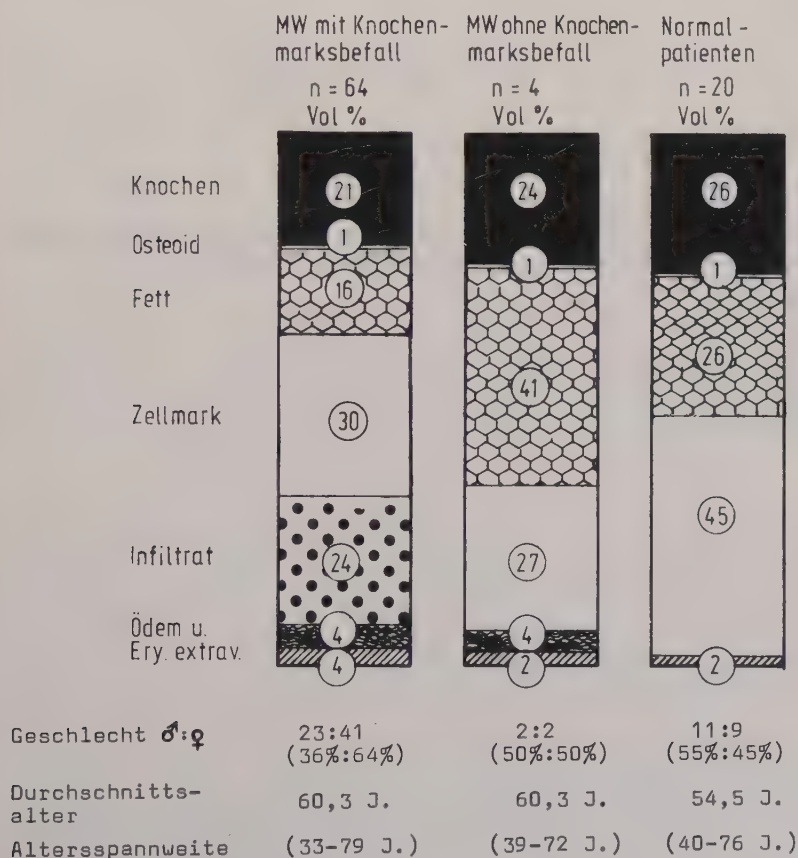


Abb. 6: Morphometrische Ergebnisse - Vergleich von MW mit Knochenbefall, MW ohne Knochenbefall und Normalpatienten

Auch hier wurden nur Präparate bester Qualität berücksichtigt. Die 64 Patienten mit Knochenmarksinfiltration und die 4 Patienten ohne Knochenbefall sind einem Kollektiv von 20 gesunden Personen mit normalem Knochenmark gegenübergestellt.

Bei den Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström und Knochenmarksinfiltration macht das Infiltrat durchschnittlich 24 Vol% aus. Im Vergleich zum Normalkollektiv sind der Anteil von Knochen-, Fett- und Zellmark vermindert. Bei den MW-Patienten ohne Knochenbefall ist auch der Knochen- und Zellmarkanteil um zusammen 20 Vol% im Vergleich zum Normalkollektiv vermindert, dafür der Fettgehalt mit 41 Vol% um 15 Vol% höher. Vergleicht man die MW-Patienten ohne Knochenmarksbefall mit den MW-Patienten mit Knochenmarksbefall, so findet man Unterschiede bezüglich Knochen, Fett, Zellmark und Sinus: bei ersteren mehr Knochenanteil, wesentlich mehr Fettmark, weniger Zellmark und Sinus.

5. Vergleich von Männern und Frauen im Kollektiv Makroglobulinämie Waldenström mit Knochenmarksinfiltration

Die 64 Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström und Knochenmarksinfiltration wurden nach ihrem Geschlecht in 2 Gruppen unterteilt und auf eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht:

	Männer (n = 23)	Frauen (n = 41)
Alter (Jahre)	63,4	58,5
Beschwerden seit (Monate)	31	22
<u>Infiltratverteilungstyp:</u>		
herdförmig	7/23 (30 %)	24/41 (59 %)
herdf. u. flächenhaft	5/23 (22 %)	5/41 (12 %)
flächenhaft unilokulär	3/23 (13 %)	5/41 (12 %)
flächenhaft multilokulär	3/23 (13 %)	2/41 (5 %)
flächenhaft diffus locker	2/23 (9 %)	1/41 (2 %)
herdf. u. diffus	3/23 (13 %)	4/41 (10 %)
<u>Spongiosastruktur:</u>		
normal	17/23 (74 %)	28/41 (68 %)
herf. Rarefizierung	6/23 (26 %)	13/41 (32 %)
<u>Osteoblastischer Umbau:</u>		
vermindert	0	1/41 (2 %)
normal	20/23 (87 %)	29/41 (71 %)
gesteigert	3/23 (13 %)	11/41 (27 %)
<u>Osteoklastischer Umbau:</u>		
vermindert	1/23 (4 %)	0
normal	20/23 (87 %)	34/41 (83 %)
gesteigert	2/23 (9 %)	7/41 (17 %)

Tab. 38: Die Knochen- und Knochenmarkshistologie im Vergleich Männer/Frauen

Das 23 Patienten umfassende Männerkollektiv ist im Durchschnitt 63,4 Jahre alt, somit 4,9 Jahre älter als das 41 Patienten umfassende Frauenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 58,5 Jahren. Die Männer sind seit durchschnittlich 31 Monaten erkrankt; bei den Frauen liegt der vermutliche Krankheitsbeginn durchschnittlich 22 Monate zurück.

Bezüglich der Knochenmasse und den Knochenumbaudaten ergeben sich keine besonders großen Unterschiede. Auffällig allerdings ist bei 32 % (13/31) der Frauen eine etwas häufigere herdförmige Spongiosararefizierung als bei den Männern, bei denen der

Anteil 26 % (6/23) beträgt. Auch der osteoblastische und osteoklastische Umbau ist bei den Frauen häufiger gesteigert als bei den Männern (siehe Tabelle).

Bei den Männern ist das Infiltrat etwa gleich häufig herdförmig oder flächenhaft verteilt; Frauen dagegen zeigen bevorzugt den herdförmigen Infiltrationstyp.

In der folgenden Abbildung sind die morphometrischen Daten in Beziehung zum Geschlecht dargestellt:

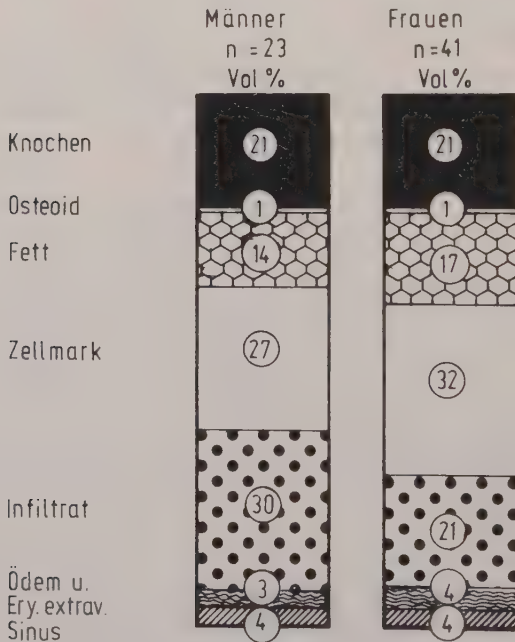


Abb. 7: Morphometrische Ergebnisse - Vergleich von Männern und Frauen

Der Infiltratanteil liegt mit 30 Vol% bei den Männern höher als bei den Frauen mit 21 Vol%.

Der Knochenanteil ist mit 21 Vol% in beiden Kollektiven gleich. Zellmark und Fett sind bei den Männern entsprechend dem höheren Infiltratanteil quantitativ etwas niedriger als bei den Frauen.

6. Unterteilung der Patienten nach der Infiltratmenge

Die 64 Makroglobulinämie Waldenström-Fälle mit Knochenmarksinfiltration wurden nach der morphometrisch ermittelten Infiltratmenge einmal in zwei Gruppen etwa gleicher Personenstärke unterteilt und zum Zweiten in Zehnersprüngen in kleinere Gruppen eingeteilt, um eventuelle morphologische oder klinische Beziehungen zur Infiltratmenge deutlich zu machen:

6.1 Infiltratmenge bis 20 Vol% - Infiltratmenge $\geq$ 20 Vol%

6.1.1 Morphometrische Ergebnisse

Die folgende Abbildung zeigt die quantitativen Verhältnisse in den beiden Gruppierungen "Infiltratmenge bis 20 Vol%" und "Infiltratmenge $\geq$ 20 Vol%".

Im Kollektiv Infiltratmenge $\geq$ 20 Vol% bei durchschnittlich 42 Vol%-igem Infiltratanteil ist das Zellmark und das Fett im Vergleich zum Kollektiv Infiltratmenge $<$ 20 Vol% erheblich reduziert. Der Knochen ist im höher infiltrierten Kollektiv um durchschnittlich 1 Vol% geringer.

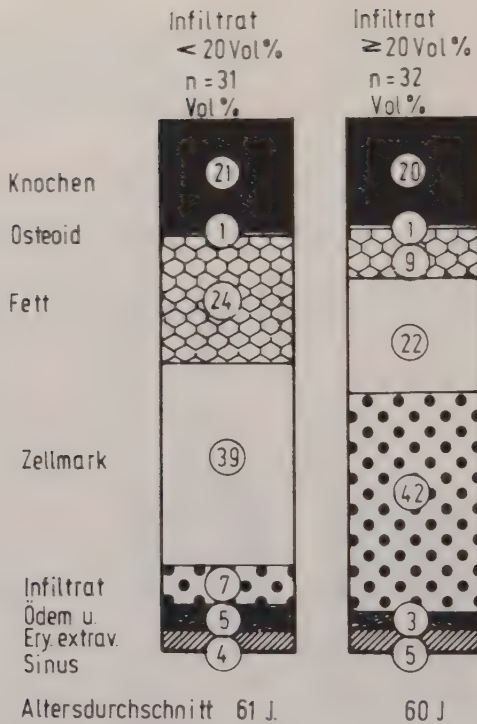


Abb. 8: Morphometrische Ergebnisse - Vergleich von lymphatischem Befall des Knochenmarks mit < 20 Vol% Infiltrat und mit ≥ 20 Vol% Infiltrat

6.1.2 Knochen und Myelopoese - qualitative Bewertung

Entsprechende Ergebnisse bezüglich der qualitativ bestimmten Spongiosastruktur und den Knochenumbaudaten, sowie der Myelopoesebeurteilung zeigen die nächsten Tabellen:

		<20 Vol% In- filtrat	≥20 Vol% In- filtrat
Spongiosastruktur	normal	23/31 (74 %)	22/32 (69 %)
	herdförmige Rarefizierung	8/31 (26 %)	10/32 (31 %)
Osteoblastischer Umbau	vermindert	0	1/32 (3 %)
	normal	23/31 (74 %)	25/32 (78 %)
	vermehrt	8/31 (26 %)	6/32 (19 %)
Osteoklastischer Umbau	vermindert	0	1/32 (3 %)
	normal	28/31 (90 %)	25/32 (78 %)
	vermehrt	3/31 (10 %)	6/32 (19 %)

Tab. 39: Spongiosastruktur und Knochenumbau in Beziehung zur Infiltratmenge

		< 20 Vol%	≥ 20 Vol%
Erythropoese-Menge	stark vermindert	2/31 (7 %)	14/32 (44 %)
	vermindert	5/31 (16 %)	5/32 (16 %)
	normal	20/31 (65 %)	11/32 (34 %)
	vermehrt	4/31 (13 %)	2/32 (6 %)
Granulopoese-Menge	stark vermindert	4/31 (13 %)	12/32 (37 %)
	vermindert	6/31 (19 %)	4/32 (13 %)
	normal	17/31 (55 %)	13/32 (41 %)
	vermehrt	4/31 (13 %)	3/32 (9 %)
Megakaryozytopoese-Menge	stark vermindert	2/31 (7 %)	8/32 (25 %)
	vermindert	2/31 (7 %)	1/32 (3 %)
	normal	24/31 (77 %)	21/32 (66 %)
	vermehrt	3/31 (10 %)	2/32 (6 %)
Eosinophile Granulopoese-Menge	stark vermindert	2/31 (7 %)	11/32 (34 %)
	vermindert	3/31 (10 %)	1/32 (3 %)
	normal	16/31 (52 %)	12/32 (38 %)
	vermehrt	9/31 (29 %)	8/32 (25 %)
	stark vermehrt	1/31 (3 %)	0
Erythropoese-Reife	stark vermindert	0	3/23 (13 %)
	vermindert	7/29 (24 %)	7/23 (30 %)
	normal	22/29 (76 %)	13/23 (57 %)
Granulopoese-Reife	stark vermindert	0	2/24 (8 %)
	vermindert	5/28 (18 %)	7/24 (29 %)
	normal	23/28 (82 %)	15/24 (63 %)
Megakaryozytopoese-Reife	stark vermindert	0	0
	vermindert	3/29 (10 %)	6/24 (25 %)
	normal	26/29 (90 %)	18/24 (75 %)

Tab. 40: Die Myelopoese in Beziehung zur Infiltratmenge

Der Knochen erscheint in der Gruppe Infiltratmenge ≥ 20 Vol% häufiger herdförmig rarefiziert, die Myelopoese bezüglich aller drei Zellsysteme deutlich vermindert und öfters unreif. Der osteoblastische Umbau ist im Kollektiv Infiltratmenge < 20 Vol% öfters erhöht, der osteoklastische Umbau ist im Kollektiv Infiltratmenge ≥ 20 Vol% öfters als in der entsprechend anderen Gruppe erhöht.

6.1.3 Organvergrößerungen

Einen Vergleich der beiden Kollektive bezüglich der Organvergrößerungen veranschaulicht die nächste Abbildung.

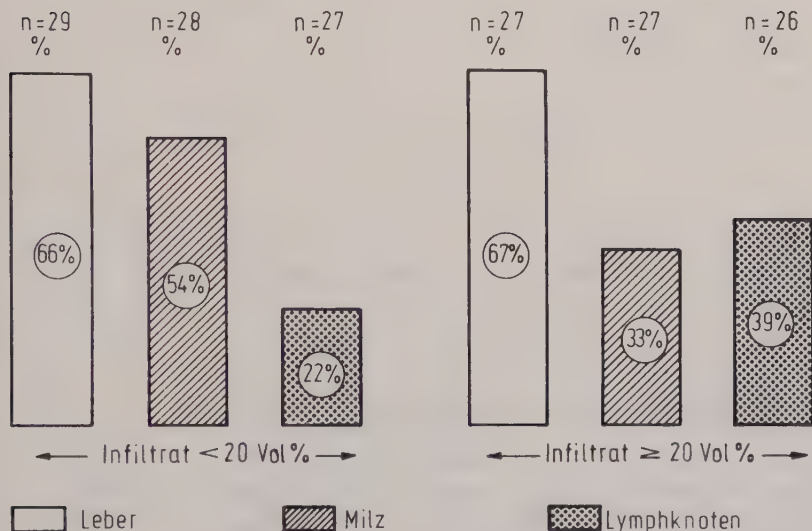


Abb. 9: Anteil der Fälle mit Organvergrößerung

Vergleicht man die beiden Gruppen bezüglich der Organvergrößerungen (siehe Abbildung 9), fällt auf, daß in der Gruppe Infiltratmenge < 20 Vol% vor allem die Milzvergrößerung auftritt, in der Gruppe Infiltratmenge ≥ 20 Vol% die Lymphknotenvergrößerung. Eine Lebervergrößerung kommt mit 66 % bzw. 67 % in beiden Kollektiven fast gleich häufig vor.

6.1.4 Krankheitsverlauf

Der nächste Abschnitt soll klären, ob der Krankheitsverlauf in Beziehung zur Infiltratmenge steht:

	<20 Vol% Infiltrat	≥20 Vol% Infiltrat
Die Beschwerden bestanden seit Ø (Spannweite in Monaten)	31 Monaten (1 - 120) (n = 23)	30 Monaten (1 - 156) (n = 26)
Die Krankheit war bekannt seit Ø (Spannweite in Monaten)	12 Monaten (1 - 35) (n = 7)	15 Monaten (1 - 54) (n = 11)

Tab. 41: Krankheitsverlauf im Vergleich zur Infiltratmenge

Der vermutliche Krankheitsbeginn liegt in beiden Gruppen etwa gleich lang zurück, ebenso die Diagnosestellung, soweit sie zum Myelotomiezeitpunkt vorlag.

6.2 Infiltratmenge in Vol% unterteilt in 7 Gruppen

Bei dieser Einteilung muß vorausgeschickt werden, daß die Anzahl der Patienten in den einzelnen Untergruppen sehr unterschiedlich ist und daß die Alters- und Geschlechtsverteilung von Gruppe zu Gruppe schwankt.

6.2.1 Die Knochenmarkshistologie

Es wurde untersucht, ob sich mit der Infiltratmenge auch das Volumen von Zellmark, Fett, Osteoid, Sinus oder Extravasat ändert, ebenso, ob ein Zusammenhang zu einigen qualitativen Daten vorliegt.

Infiltrat in Vol%	0-<10	10-<20	20-<30	30-<40	40-<50	50-<60	≥60
Anzahl d. Fälle	24	8	11	5	4	5	7
Durchschnitts- alter in Jahren	59	66	62	57	61	63	56
Geschlecht ♂:♀	6:18	3:5	3:8	3:2	1:3	4:1	3:4
Knochen Vol%	23	17	19	22	24	20	19
Zellmark Vol%	40	37	29	32	19	15	9
Fett Vol%	24	24	17	7	7	3	1
Osteoid Vol%	1	1	1	1	0	1	0
Sinus Vol%	4	3	6	4	5	3	3
Ödem + Erythrozy- tenextravasat Vol%	5	4	4	2	2	5	3
<u>Verteilungsmuster:</u>							
herdförmig	23/24 (96%)	4/8 (50%)	4/11 (36%)	1/5 (20%)	0	0	0
gemischt	1/24 (4%)	3/8 (37%)	5/11 (46%)	4/5 (80%)	2/4 (50%)	1/5 (20%)	0
flächenhaft	0	1/8 (13%)	2/11 (18%)	0	2/4 (50%)	4/5 (80%)	7/7 (100%)
PZ mit PAS+ Einschl.	3/24 (13%)	0/8 0	1/11 (9%)	1/5 (20%)	0/4 0	3/5 (60%)	2/6 (33%)
PZ mit PAS+ Einschl. <u>und</u> RUSSEL-Körper	0/24 0	0/8 0	1/11 (9%)	0/5 0	0/4 0	1/5 (20%)	1/6 (17%)
RZ-Speicherung keine o. wenig	19/24 (79%)	6/8 (75%)	6/10 (60%)	3/5 (60%)	1/4 (25%)	0	2/7 (29%)
erhöht bis stark erhöht	0	0	3/10 (30%)	0	1/4 (25%)	3/5 (60%)	3/7 (43%)
Lymphoide mit PAS + Einschl.	10/23 (44%)	6/8 (75%)	6/9 (67%)	5/5 (100%)	2/4 (50%)	4/5 (80%)	7/7 (100%)
PAS + Nieder- schläge	23/21 (96%)	8/8 (100%)	11/11 (100%)	5/5 (100%)	4/4 (100%)	5/5 (100%)	7/7 (100%)

Tab. 42: Die Knochenmarkshistologie in Beziehung zur Infiltrat-
menge (unterteilt in 7 Gruppen)

Knochen, Zellmark und Fett nehmen deutlich ab mit der Zunahme der Infiltratmenge (siehe Tabelle 42).

Ein herdförmiges Verteilungsmuster der Infiltratzellen kommt bei den Gruppen mit niedrig infiltriertem Knochenmark häufiger vor, eine bevorzugt flächenhafte Infiltration ist bei den stärker infiltrierten Gruppen häufiger (siehe nächstes Kapitel).

Einschlüsse in Plasmazellen (PAS-positive und Russel-Körperchen) kommen bei hohem Infiltratanteil öfters vor; lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen zeigen dagegen keine Korrelation zur Infiltratmenge.

PAS-positive Niederschläge kommen praktisch immer vor. Die Speicherung von Eisen in den Retikulumzellen nimmt insgesamt mit der Infiltratmenge zu.

6.2.2 Die Klinik

Ebenso wurden einige klinische Daten in Zusammenhang mit der Infiltratmenge gesetzt:

Infiltrat in Vol%	0-<10	10-<20	20-<30	30-<40	40-<50	50-<60	≥60
Durchschnittliche Beschwerdedauer in Monaten	32 n=18	28 n=6	44 n=8	7 n=5	13 n=3	50 n=5	21 n=5
<u>Organe:</u>							
Milzvergrößerung	11/21 (52 %)	5/8 (63 %)	3/9 (33 %)	1/5 (20 %)	2/4 (50 %)	1/5 (20 %)	2/4 (50 %)
Lebervergrößerung	14/22 (64 %)	6/8 (75 %)	6/9 (67 %)	2/5 (40 %)	3/4 (75 %)	3/5 (60 %)	4/4 (100 %)
Lymphknotenvergr.	4/21 (19 %)	2/7 (29 %)	2/9 (22 %)	1/4 (25 %)	3/4 (75 %)	2/5 (40 %)	2/4 (50 %)
<u>Blutbild:</u>							
Hb in g%	12,0 n=22	12,0 n=8	10,8 n=10	7,3 n=4	10,1 n=4	9,2 n=5	8,0 n=7
Ery. in Mio/mm ³	3,9 n=23	3,9 n=7	3,6 n=10	2,8 n=5	3,4 n=4	3,3 n=4	2,5 n=7
Leukozytenzahl	6000 n=23	4000 n=8	4000 n=10	6000 n=5	9000 n=4	4000 n=5	5000 n=7
Thromboz. in 1000/ mm ³	170 n=21	121 n=7	134 n=9	169 n=5	198 n=3	114 n=5	52 n=7
Albumin rel%	51 n=23	56 n=6	46 n=8	40 n=5	43 n=4	40 n=5	40 n=5
γ-Globulin rel%	24 n=23	23 n=8	31 n=10	32 n=4	28 n=3	37 n=5	39 n=5
JgM in mg%	3738 n=10	4330 n=5	3003 n=4	15400 n=3	1880 n=1	1155 n=2	3900 n=4
BKS erhöht	22/22 (100 %)	7/8 (88 %)	9/9 (100 %)	5/5 (100 %)	2/2 (100 %)	5/5 (100 %)	6/6 (100 %)
BKS 100 mm n.W.	8/22 (36 %)	1/8 (13 %)	4/9 (44 %)	5/5 (100 %)	2/2 (100 %)	4/5 (80 %)	5/6 (83 %)

Tab. 43: Die Klinik in Beziehung zur Infiltratmenge (unterteilt in 7 Gruppen)

Die Krankheitsdauer läßt in ihren Durchschnittswerten keine Beziehung zur Infiltratmenge erkennen.

Bezüglich anderer Organe kann nur bei den Lymphknoten eine mit dem Infiltratanteil steigende Tendenz zur Vergrößerung beobachtet werden. Das Blutbild verändert sich entsprechend der Knochenmarksinfiltration: mit deren Zunahme nimmt die Anzahl der Erythrozyten und Thrombozyten im Blut deutlich ab. Nur die Leukozyten sind nicht vermindert.

Bei der Elektrophorese fällt die Abnahme des Relativanteils an Albumin auf, dagegen eine mit der Infiltratmenge zunehmende Gammaglobulinfraktion. Das quantitativ ermittelte IgM ist dagegen durchschnittlich am höchsten in der mittleren Gruppe (Infiltratmenge 30 - <40 Vol%), in den höher und niedriger infiltrierten Gruppen deutlich niedriger.

Eine erhöhte Blutkörperchensenkung findet man bei allen Patienten; eine sehr stark beschleunigte Senkung mit Werten über 100 mm in der ersten Stunde kommt häufiger bei den stark infiltrierten Kollektiven vor.

6.2.3 Die Therapie

Infiltrat in Vol%	0-<10	10-<20	20-<30	30-<40	40 -<50	50-<60	≥60
Transfusionen	0	n=1	n=3	n=2	n=1	n=2	n=4
Cortison	n=2	n=1	n=1	0	0	n=1	n=2
Zytostatika	n=3	n=1	n=2	n=2	n=1	n=1	n=3

Tab. 44: Die Therapie (unterteilt in 7 Infiltratgruppen)

Wegen ungenügender Angaben ist ein Vergleich der Therapie und deren Einfluß in den einzelnen Gruppen praktisch nicht durchführbar. Es sei hier nur erwähnt, daß Transfusionen in den Kollektiven mit hohem Infiltratanteil häufiger vorkamen und daß außer rein symptomatischer Therapie in allen Patientengruppen Cortison- und Zytostatikatherapie versucht wurden.

7. Vergleich einzelner Verlaufsformen nach dem Infiltratverteilungstyp

In diesem Abschnitt ist das Patientengut nach dem histologischen Infiltratverteilungstyp unterteilt und wird bezüglich verschiedener histologischer und klinischer Parameter miteinander verglichen. Da die Formen "herdförmig und diffus" und "herdförmig und flächenhaft" weder mit der Gruppierung "herdförmig" noch mit dem Kollektiv "flächenhaft" zu vereinbaren waren, wurden sie als gesonderte Gruppe unter der Bezeichnung "gemischt" den Kollektiven "herdförmig" und "flächenhaft" in den nun folgenden Tabellen und Abbildungen gegenübergestellt.

Einteilung der Infiltratverteilungstypen:

"herdförmig"	"gemischt"	"flächenhaft"
herdförmig - Lage zentral überwiegend	herdförmig und flächenhaft	flächenhaft unilokulär
herdförmig - Lage endostal überwiegend	herdförmig und diffus	flächenhaft multilokulär
herdförmig - Lage gemischt		flächenhaft dif- fus locker
n = 32	n = 16	n = 16

7.1 Die Knochenmarkshistologie

7.1.1 Morphometrische Befunde

Die nächste Abbildung veranschaulicht die quantitativen Verhältnisse von Knochen und Knochenmark bei den einzelnen Infiltratverteilungstypen.

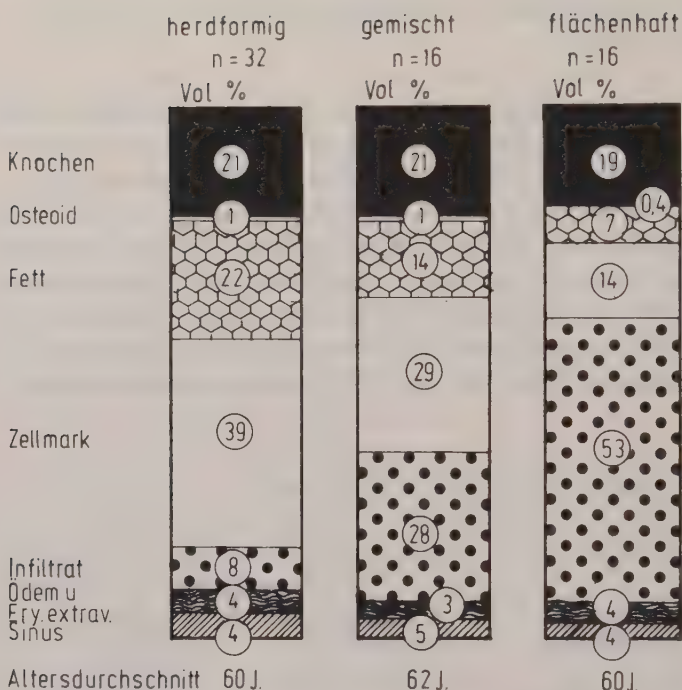


Abb. 10: Knochen und Knochenmark: Verteilung des lymphatischen Befalls in Vol% (unterteilt nach Infiltrationstyp)

In der Gruppe der herdförmigen Infiltrate macht der Infiltratanteil durchschnittlich 8 Vol% aus, das Zellmark ist mit 39 Vol% nur leicht reduziert. Beim flächenhaften Infiltrattyp dagegen beträgt der Infiltratanteil 53 Vol% bei stark reduziertem Zellmark (14 Vol%) und vermindertem Fettmark (7 Vol%). Das "gemischte" Patientenkollektiv kann bezüglich seiner quantitativen Daten zwischen die beiden genannten eingeordnet werden. Der Knochen ist bei fast durchschnittlich gleichem Alter kaum unterschiedlich; beim flächenhaften Typ ist er mit 19 Vol% um 2 Vol% geringer als beim herdförmigen Typ. Gegenüber dem Normalkollektiv ist jedoch der Knochen in allen 3 Untergruppen deutlich reduziert.

7.1.2 Spongiosastruktur und Knochenumbau

Spongiosastruktur und Knochenumbau in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp sind in der folgenden Tabelle festgehalten.

Infiltratverteilungstyp	herdförmig	gemischt	flächenhaft
Spongiosastruktur			
normal	23/32 (72 %)	11/16 (69 %)	11/16 (69 %)
herdförmige Rarefizierung	9/32 (28 %)	5/16 (31 %)	5/16 (31 %)
Osteoblastischer Umbau			
normal	24/32 (75 %)	12/16 (75 %)	13/16 (81 %)
vermindert	0	0	1/16 (6 %)
vermehrt	8/32 (25 %)	4/16 (25 %)	2/16 (13 %)
Osteoklastischer Umbau			
vermindert	0	0	1/16 (6 %)
normal	27/32 (84 %)	13/16 (81 %)	14/16 (88 %)
vermehrt	5/32 (16 %)	3/16 (19 %)	1/16 (6 %)

Tab. 45: Spongiosastruktur und Knochenumbau in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Qualitativ fällt eine herdförmige Spongiosararefizierung häufiger beim flächenhaften (5/16; 31 %) als beim herdförmigen Typ (9/32; 28 %) auf. Der osteoblastische und osteoklastische Umbau ist beim flächenhaften Kollektiv im Vergleich zum herdförmigen häufiger vermindert und seltener vermehrt.

7.1.3 Myelopoese

Ebenso wurde untersucht, ob Menge und Reife der Myelopoese durch unterschiedliche Infiltratverteilungsformen verschieden beeinflusst werden.

Infiltratverteilungstyp		herdförmig	gemischt	flächenhaft
Erythropoese-Menge	stark vermindert	0	5/16 (31 %)	11/16 (69 %)
	vermindert	6/32 (19 %)	3/16 (19 %)	2/16 (13 %)
	normal	21/32 (66 %)	8/16 (50 %)	2/16 (13 %)
	vermehrt	5/32 (15 %)	0	1/16 (6 %)
Granulopoese-Menge	stark vermindert	3/32 (9 %)	4/16 (25 %)	10/16 (63 %)
	vermindert	7/32 (22 %)	2/16 (13 %)	1/16 (6 %)
	normal	18/32 (56 %)	8/16 (50 %)	4/16 (25 %)
	vermehrt	4/32 (13 %)	2/16 (13 %)	1/16 (6 %)
Megakaryozytopoese-Menge	stark vermindert	0	4/16 (25 %)	6/16 (38 %)
	vermindert	1/32 (3 %)	1/16 (6 %)	1/16 (6 %)
	normal	27/32 (84 %)	11/16 (69 %)	8/16 (50 %)
	vermehrt	4/32 (13 %)	0	1/16 (6 %)
Eosinophile Granulopoese-Menge	stark vermindert	1/32 (3 %)	3/16 (19 %)	9/16 (56 %)
	vermindert	2/32 (6 %)	2/16 (13 %)	0
	normal	17/32 (53 %)	7/16 (44 %)	4/16 (25 %)
	vermehrt	11/32 (34 %)	4/16 (25 %)	3/16 (19 %)
	stark vermehrt	1/32 (3 %)	0	0
Erythropoese-Reife	stark vermindert	0	1/14 (7 %)	2/8 (25 %)
	vermindert	8/32 (25 %)	4/14 (29 %)	3/8 (37 %)
	normal	24/32 (75 %)	9/14 (64 %)	3/8 (38 %)
Granulopoese-Reife	stark vermindert	0	0	2/8 (25 %)
	vermindert	5/32 (16 %)	6/15 (40 %)	1/8 (12 %)
	normal	27/32 (84 %)	9/15 (60 %)	5/8 (63 %)
Megakaryozytopoese-Reife	stark vermindert	0	0	0
	vermindert	4/32 (12 %)	4/14 (29 %)	1/9 (11 %)
	normal	28/32 (88 %)	10/14 (71 %)	8/9 (89 %)

Tab. 46: Die Myelopoese in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Die Myelopoese ist bezüglich aller drei Zellsysteme beim flächenhaften Kollektiv vermindert bis stark vermindert, wobei die Erythropoese am stärksten betroffen ist. Der herdförmige Typ zeigt in den Überwiegenden Fällen eine normale Myelopoese. Bei der flächenhaften Infiltratverteilung finden sich in der Reihe der Erythro- und Granulopoese im Knochenmark etwas vermehrt unreife Zellen.

7.1.4 Sinussystem und arterielles Gefäßsystem

Zunächst wird untersucht, ob die Sinus in den Infiltraten auffällig sind hinsichtlich Menge und Struktur, daran anschließend, ob alle Sinus im Schnittpräparat Auffälligkeiten zeigen, die in einem Zusammenhang zum Infiltratverteilungstyp stehen könnten. Der dritte Teil der nächsten Tabelle befaßt sich mit dem arteriellen Gefäßsystem.

	herdförmig	gemischt	flächenhaft
Sinussystem im Infiltrat - Menge			
vermindert	24/30 (80 %)	8/15 (53 %)	2/14 (14 %)
normal	5/30 (17 %)	6/15 (40 %)	12/14 (86 %)
vermehrt	1/30 (3 %)	1/15 (7 %)	0
Sinussystem im Infiltrat - Veränderungen			
Ektasie	1/7 (14 %)	3/5 (60 %)	3/10 (30 %)
Sklerose	1/7 (14 %)	0	3/10 (30 %)
Wandauflösung	5/7 (71 %)	2/5 (40 %)	3/10 (30 %)
Einengung	0	0	0
Kombination	0	0	1/10 (10 %)
Sinusveränderungen (alle Sinus betreffend)			
normale Sinus	9/31 (29 %)	8/16 (50 %)	4/16 (25 %)
Ektasie	5/31 (16 %)	2/16 (13 %)	0
Ektasie und Wandsklerose	0	1/16 (6 %)	7/16 (44 %)
Wandläsion	15/31 (48 %)	5/16 (31 %)	5/16 (31 %)
endostale Sinusvermehrung	2/31 (7 %)	0	0
Arteriellles Gefäßsystem - Veränderungen			
normale Gefäße	3/31 (10 %)	5/15 (33 %)	3/16 (19 %)
Verquellungen	2/31 (6 %)	1/15 (7 %)	0
Arteriosklerose	1/31 (3 %)	1/15 (7 %)	0
Entzündung	0	0	0
Thrombus	0	0	0
PAS + Niederschl.	13/31 (42 %)	5/15 (33 %)	7/16 (44 %)
Besonderheiten	0	0	0
Kombinationen	12/31 (39 %)	3/15 (20 %)	6/16 (37 %)
Hyalin	0	0	0

Tab. 47: Sinussystem und arteriellles Gefäßsystem in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Innerhalb der herdförmigen Infiltrate sind die Sinus eher weniger und zeigen öfters Wandauflösungen als die Sinus in den flächenhaften Infiltraten, die häufig durch Ektasie mit und ohne Wandsklerose auffallen. Bei den arteriellen Gefäßen gibt es keine Veränderungen, die einem bestimmten Infiltratverteilungstyp als typisch zugeordnet werden könnten. PAS-positive Niederschläge in den Gefäßen oder Gefäßwänden sind in fast der Hälfte aller Fälle auffällig.

7.1.5 Unreife Zellen

Die verschiedenen Infiltratverteilungsformen wurden auf ihren Gehalt an unreifen Zellen untersucht:

Infiltratverteilungstyp	herdförmig	gemischt	flächenhaft
vorwiegend reife lymphoide Zellen, wenig unreife Zellen	30/32 (94 %)	13/14 (93 %)	15/16 (94 %)
vorwiegend reife lymphoide Zellen, unreife Zellen stellenweise auffällig vermehrt	2/32 (6 %)	1/14 (7 %)	1/16 (6 %)
überwiegend unreife Zellen	0	0	0

Tab. 48: Unreife Zellen im Infiltrat in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Der Anteil der unreifen Zellen ist in allen Infiltratformen gleich, nämlich minimal.

7.1.6 Fasern

Die Vermehrung der argentophilen Fasern wurde in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp gesetzt.

Infiltratverteilungstyp		herdförmig	gemischt	flächenhaft
Menge	keine	0	1/15 (7 %)	1/16 (6 %)
	vermehrt	30/32 (94 %)	13/15 (87 %)	14/16 (88 %)
	stark vermehrt	2/32 (6 %)	1/15 (7 %)	1/16 (6 %)

Tab. 49: Faservermehrung in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Bezüglich der Faservermehrung gibt es keine wesentlichen Unterschiede in Abhängigkeit von der Infiltratverteilung.

7.1.7 Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen

Die Menge der lymphoiden Zellen mit PAS-positiven Einschlusskörpern wird korreliert mit dem Infiltratverteilungstyp.

Infiltratverteilungstyp		herdförmig	gemischt	flächenhaft
Menge	keine	17/30 (57 %)	1/15 (7 %)	3/16 (19 %)
	vereinzelt	10/30 (33 %)	12/15 (80 %)	10/16 (62 %)
	viele	3/30 (10 %)	2/15 (13 %)	3/16 (19 %)

Tab. 50: Lymphoide Zellen mit PAS+ Einschlüssen in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen kommen am häufigsten beim gemischten Typ vor (14/15), beim flächenhaften Kollektiv (13/16) häufiger als beim herdförmigen (13/30).

7.1.8 Die Eisenspeicherung der Retikulumzellen

Die nächsten drei Tabellen beziehen sich auf die Eisenspeicherung in den Retikulumzellen: erstens die Menge des Eisens bezogen auf das gesamte Myelotomiepräparat, zweitens die Eisenspeicherung der Retikulumzellen im Infiltrat und drittens das Verhältnis der Speicherung im Infiltrat zur Restmyelopoese.

Infiltratverteilungstyp		herdförmig	gemischt	flächenhaft
Eisenmenge	vermindert	6/32 (19 %)	4/16 (25 %)	2/16 (12,5 %)
	normal	14/32 (43 %)	10/16 (62,5 %)	4/16 (25 %)
	vermehrt	12/32 (37 %)	2/16 (12,5 %)	10/16 (62,5 %)

Tab. 51: Die insgesamt gespeicherte Eisenmenge in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Infiltratverteilungstyp		herdförmig	gemischt	flächenhaft
Eisenspeicherung im Infiltrat				
	keine	7/32 (22 %)	-	-
	wenig	18/32 (56 %)	9/16 (56 %)	3/15 (20 %)
	normal	6/32 (19 %)	6/16 (38 %)	4/15 (27 %)
	verstärkt	1/32 (3 %)	1/16 (6 %)	8/15 (53 %)

Tab. 52: Die Eisenspeicherung in den Retikulumzellen im Infiltrat in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Infiltratverteilungstyp		herdförmig	gemischt	flächenhaft
Eisenspeicherung Infiltrat/Restmyelopoese				
	kein Unterschied	8/32 (25 %)	4/13 (31 %)	4/8 (50 %)
	vermindert	23/32 (72 %)	6/13 (46 %)	2/8 (25 %)
	vermehrt	1/32 (3 %)	3/13 (23 %)	2/8 (25 %)

Tab. 53: Verhältnis der Eisenspeicherung Infiltrat/Restmyelopoese in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Obwohl bei der herdförmigen Infiltration in 12 von 32 Fällen (37 %) die Menge an Eisen bezogen auf das gesamte Präparat vermehrt ist, speichern die Retikulumzellen im Infiltrat in 22 % der Fälle kein Eisen und in 56 % wenig Eisen. Die Eisenspeicherung ist im Überwiegenden Teil der Fälle (72 %) deutlich gegenüber der Restmyelopoese vermindert.

Auch bei dem flächenhaften Infiltrattyp ist die Menge des Eisens bezogen auf das gesamte Präparat häufig vermehrt (62,5 %). Dabei findet sich im Unterschied zum eben besprochenen herdförmigen Typ auch in den Infiltratbereichen immer eine Eisenspeicherung, in 53 % der Fälle sogar eine verstärkte Eisenspeicherung. Hier ist bei der Hälfte der Patienten kein Unterschied bezüglich der Eisenspeicherung im Infiltratbereich im Vergleich zur Restmyelopoese zu erkennen, in 25 % ist sie im Infiltrat vermindert, in 25 % vermehrt gegenüber der Umgebung.

Bei den gemischten Infiltraten speichern die Retikulumzellen im Infiltrat wenig bis normal Eisen.

7.2 Klinik

Die wichtigsten klinischen Daten wurden mit den Infiltratverteilungstypen verglichen: Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Organvergrößerungen, Eiweiß- und Blutbild.

7.2.1 Alter und Geschlecht

Infiltratverteilungstyp	herdförmig	gemischt	flächenhaft
Durchschnittsalter	60 J.	62 J.	60 J.
Geschlechtsverteilung			
Männer	25 %	44 %	50 %
Frauen	75 %	56 %	50 %

Tab. 54: Alter und Geschlecht in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Das durchschnittliche Alter in den drei Gruppen ist in etwa gleich (60 - 62 Jahre), nicht dagegen die Geschlechtsverteilung: während bei den Patienten mit herdförmigem Infiltrat nur 25 % Männer sind, ist das Verhältnis Männer zu Frauen bei den Patienten mit gemischten oder flächenhaften Infiltraten in etwa ausgewogen.

7.2.2 Krankheitsdauer

Infiltratverteilungstyp	herdförmig	gemischt	flächenhaft
die Beschwerden bestanden seit durchschnittlich	30 Monaten	14 Monaten	44 Monaten
(Spannweite in Monaten)	(1 - 120) (n=25)	(1 - 48) (n=11)	(5 - 156) (n=14)

Tab. 55: Die Krankheitsdauer in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Die ersten Beschwerden, die dem möglichen Krankheitsbeginn entsprechen können, sind vom Durchschnittswert her für jeden Infiltrattyp anders. Die Krankheitsdauer beim flächenhaften Typ (44 Monate) liegt um 14 Monate länger zurück als beim herdförmigen Infiltrattyp (30 Monate). Bezieht man in die Überlegung aber die relativ großen Spannweiten mit ein (siehe Tabelle), muß man erkennen, daß die Krankheitsdauer bei dieser Untergruppierung nur bedingt ein aussagekräftiges Kriterium darstellen kann. Beim gemischten Typ ist die durchschnittliche Krankheitsdauer mit 14 Monaten am niedrigsten.

7.2.3 Organvergrößerungen

Organvergrößerungen finden sich in allen Untergruppen. Dabei fällt auf, daß in der Gruppe mit herdförmigem Knochenmarksbefall bei kleiner Infiltratmenge mit 54 % eine Milzvergrößerung häufiger vorkommt als bei den flächenhaften Infiltraten, die neben dem hohen Knochenmarksinfiltrat eine häufigere Vergrößerung der Lymphknoten (54 %), seltener eine Vergrößerung der Milz (31 %) haben. Die Leber ist mit 80 % am häufigsten in der gemischten Gruppe vergrößert.

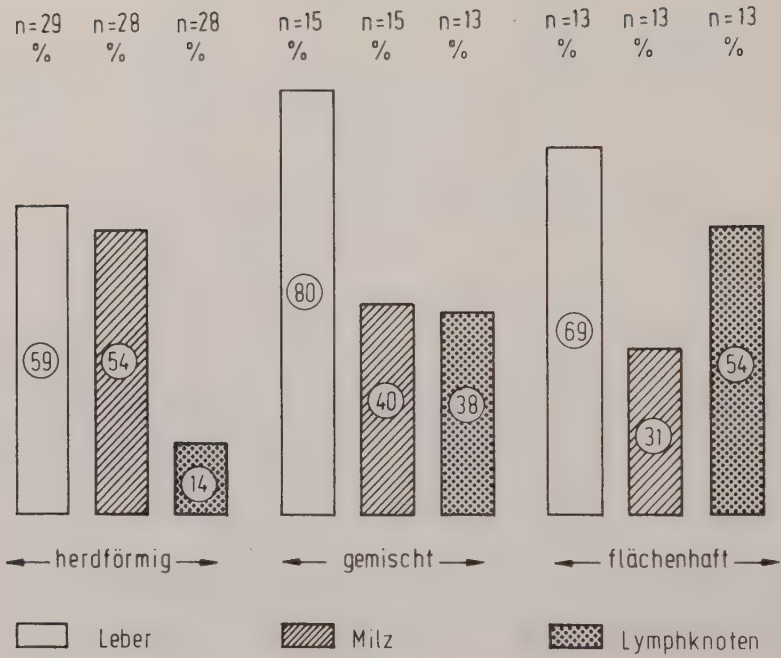


Abb. 11: Anteil der Fälle mit Organvergrößerung in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

7.2.4 Eiweiß- und Blutbild

Infiltratver- teilungstyp	herdförmig	gemischt	flächenhaft
Eiweiß in g%	7,0 (5,2-9,1) n = 27	7,4 (1,0-9,9) n = 14	8,0 (5,3-9,9) n = 14
Albumin in rel%	52 (37 - 67) n = 28	44 (26 - 65) n = 14	41 (26 - 68) n = 14
α_1 -Globulin in rel%	5 (2 - 8) n = 27	4 (1 - 8) n = 14	5 (2 - 8) n = 14
α_2 -Globulin in rel%	10 (5 - 18) n = 28	8 (4 - 12) n = 14	8 (4 - 13) n = 14
β -Globulin in rel%	10 (6 - 15) n = 27	8 (5 - 13) n = 12	10 (5 - 29) n = 14
γ -Globulin in rel%	23 (1 - 40) n = 31	32 (12 - 59) n = 13	37 (12 - 58) n = 14
IgG in mg%	913 n = 12	2378 n = 6	1711 n = 8
IgA in mg%	101 n = 12	140 n = 6	374 n = 8
IgM in mg%	4310(300-11780) n = 19	9370(430-19800) n = 8	3550 (390-10910) n = 12
Erythrozyt. in Mio/mm ²	3,9 (2,0-5,2) n = 30	3,3 (1,2-4,8) n = 15	3,0 (1,6-4,6) n = 15
Leukozyt. pro mm ²	6000(2000-25000) n = 31	6000(2000-13000) n = 15	5000(2000-13000) n = 16
Thrombozyt. pro mm ²	169000(38-456) n = 27	150000(30-276) n = 15	79000(11-287) n = 15
IgMK	17/19 (90 %)	4/6 (67 %)	6/6 (100 %)
IgML	2/19 (10 %)	2/6 (33 %)	

Tab. 56: Eiweiß- und Blutbild in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp

Betrachtet man weitere klinische Daten, so zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den drei Kollektiven: Bei allen Gruppen kommt eine Anämie vor, der Durchschnittswert der Erythrozytenzahl ist jedoch mit 3,0 Millionen/mm³ beim flächenhaften Typ am niedrigsten. Ähnliches gilt für die Thrombozytenzahl; beim flächenhaften Typ zählen wir durchschnittlich 79.000/mm³ Thrombozyten. Die Durchschnittswerte der Leukozyten sind in allen drei Gruppen normal. Betrachtet man jedoch die Spannweiten, sieht man, daß bei jedem Infiltratverteilungstyp hohe und niedrige Leukozytenzahlen vorkommen können.

Das Gesamteiweiß ist am höchsten beim flächenhaften Infiltratstyp, dabei das Albumin in Relativprozent am niedrigsten und der Gammaglobulinanteil im Vergleich zu den beiden anderen Kollektiven am höchsten.

Auffällig ist der quantitative IgM-Wert, der mit durchschnittlich 9370 mg% beim gemischten Typ am höchsten liegt und der mit 4310 mg% beim herdförmigen Infiltratverteilungstyp höher als beim flächenhaften Typ mit 3550 mg% liegt. An dieser Stelle sei noch einmal betont, daß sich alle Laborwerte auf den Zeitpunkt der Myelotomie beziehen. Höhere Paraproteinwerte können also vor oder nach der Beckenkammbiopsie die Diagnose Makroglobulinämie Waldenström gesichert haben. Über die sonstigen Bluteiweißwerte siehe Tabelle 56.

8. Kurze und lange Krankheitsdauer

Die M.Waldenström-Patienten mit Knochenmarksinfiltration wurden nach Krankheitsdauer in zwei Gruppen unterteilt. In die Gruppe "kurze Krankheitsdauer" wurden die Patienten eingeteilt, deren wahrscheinlicher Erkrankungsbeginn maximal 19 Monate zurücklag (durchschnittlich 8 Monate), der Gruppe "lange Krankheitsdauer" wurden Patienten mit einer Krankheitsdauer von 24 bis 156 Monaten zugeteilt. Von 51 Probanden lagen Erhebungsdaten über die Krankheitsdauer vor.

8.1 Die Klinik

	kurze Krankheitsdauer	lange Krankheitsdauer
	n = 28	n = 23
Durchschnittl. Krankheitsdauer	8 Monate	55 Monate
Spannweite	0 - 19 Mon.	24 - 156 Mon.
Durchschnittsalter	55,6 Jahre	63,4 Jahre
Geschlecht ♂ : ♀	9 : 19 (32 % : 68 %)	11 : 12 (48 % : 52 %)
Milzvergrößerung	13/27 (48 %)	8/22 (36 %)
Lebervergrößerung	20/28 (71 %)	12/22 (55 %)
Lymphknotenvergrößerung	11/26 (42 %)	4/22 (18 %)
- unilokulär	4/26 (27 %)	0
- multilokulär	7/26 (27 %)	4/22 (18 %)

Tab. 57: Die Klinik in Beziehung zur Krankheitsdauer

Vergleicht man diese beiden Gruppen (siehe Tabelle 57), so fällt auf, daß die Patienten mit kurzer Krankheitsdauer im Durchschnitt jünger sind (55,6 Jahre) als die Patienten mit langer Krankheitsdauer (63,4 Jahre) und daß der Anteil der Frauen etwas höher liegt (68 % ♀ : 52 % ♀).

Im Kollektiv "kurze Krankheitsdauer" kommt eine Milzvergrößerung in 48 % (13/27) der Fälle vor, eine Lymphknotenvergrößerung in 42 % (11/26), eine Lebervergrößerung in 71 % (20/28). Im Kollektiv "lange Krankheitsdauer" liegt der Anteil der Patienten mit Milzvergrößerung bei 36 % (8/22), mit Lymphknotenvergrößerung bei 18 % (4/22), mit Lebervergrößerung bei 55 % (12/22).

8.2 Morphologie des Infiltrates

In diesem Abschnitt werden Ergebnisse dargestellt, die sich mit der Frage beschäftigen, ob sich das Infiltrat mit Zunahme der Krankheitsdauer verändert. Zu diesem Zweck wurden Infiltratmenge, Infiltratverteilungsmuster, Infiltrataufbau und -zusammensetzung in den Kollektiven "kurze Krankheitsdauer" und "lange Krankheitsdauer" verglichen.

	kurze Krankheitsdauer n = 28	lange Krankheitsdauer n = 23
Durchschnittliche Infiltrat- menge	25 Vol %	24 Vol %
<u>Infiltratverteilungsmuster:</u>		
herdförmig	12/28 (43 %)	12/23 (52 %)
Lage zentral Überwiegend	5/28 (18 %)	7/23 (30 %)
Lage endostal Überwiegend	2/28 (7 %)	2/23 (9 %)
Lage gemischt	5/28 (18 %)	3/23 (13 %)
gemischt (unentschieden)	10/28 (36 %)	3/23 (13 %)
flächenhaft	6/28 (21 %)	8/23 (35 %)
<u>Morphologie der Infiltrate:</u>		
Zelldichte im Zentrum des Infiltrats lockerer, zum Rand dichter	3/24 (12,5 %)	4/21 (19 %)
Zelldichte gleichmäßig	21/24 (87,5 %)	17/21 (81 %)
<u>Verhältnis reife/unreife Zellen:</u>		
vorwiegend reife lymphoide Zellen, wenig unreife Zellen	25/27 (93 %)	21/23 (91 %)
vorwiegend reife lymphoide Zellen, unreife Zellen stel- lenweise auffällig vermehrt	2/27 (7 %)	2/23 (9 %)
<u>Lymphoide Zellen mit PAS-posi- tiven Einschlüssen (Menge):</u>		
keine	9/28 (32 %)	10/21 (48 %)
vereinzelt	16/28 (57 %)	8/21 (38 %)
viele	3/28 (11 %)	3/21 (14 %)

(Fortsetzung der Tabelle S. 107)

	kurze Krankheitsdauer n = 28	lange Krankheitsdauer n = 23
<u>Menge der Plasmazellen im Infiltrat:</u>		
keine	0	0
wenig	10/28 (36 %)	3/23 (13 %)
häufig	11/28 (39 %)	14/23 (61 %)
viele	7/28 (25 %)	6/23 (26 %)
<u>Menge der Retikulumzellen im Infiltrat:</u>		
keine	0	0
wenig	7/28 (25 %)	5/23 (22 %)
häufig	21/28 (75 %)	15/23 (65 %)
viele	0	3/23 (13 %)
<u>Menge der eosinophilen Leukozyten im Infiltrat:</u>		
keine	7/28 (25 %)	10/23 (43 %)
wenig	14/28 (50 %)	5/23 (22 %)
häufig	7/28 (25 %)	8/23 (35 %)
viele	0	0
<u>Menge der Megakaryozyten im Infiltrat:</u>		
keine	15/28 (54 %)	14/23 (61 %)
wenig	11/28 (39 %)	9/23 (39 %)
häufig	2/28 (7 %)	0
viele	0	0
<u>Menge der Mastzellen im Infiltrat:</u>		
keine	1/28 (3 %)	1/23 (4 %)
wenig	7/28 (25 %)	8/23 (35 %)
häufig	12/28 (43 %)	6/23 (26 %)
viele	8/28 (29 %)	8/23 (35 %)
<u>Menge der Lymphoiden im Infiltrat:</u>		
viele	3/28 (11 %)	1/23 (4 %)
sehr viele	25/28 (89 %)	22/23 (96 %)

Tab. 58: Das Infiltrat in Beziehung zur Krankheitsdauer

Die Masse der Knochenmarksinfiltration ist in beiden Kollektiven gleich hoch (25 Vol%, 24 Vol%) bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 8 Monaten in der ersten Gruppe und 55 Monaten in der zweiten Gruppe.

Im Kollektiv "kurze Krankheitsdauer" überwiegen die gemischten und flächenhaften Ausbreitungsformen die herdförmigen. Beim Kollektiv "lange Krankheitsdauer" steht die herdförmige, dabei vor allem sich zentral zwischen den Knochenbälkchen ausbreitende Form mehr im Vordergrund.

In beiden Gruppierungen finden sich in den Infiltraten vorwiegend reife lymphoide Zellen, wenig unreife Zellen. Nur in einzelnen Präparaten sind die unreifen Zellen stellenweise auffällig vermehrt.

Die Infiltrate in beiden Patientenkollektiven sind zusammengesetzt aus sehr vielen lymphoiden Zellen, häufig vorkommenden Plasma- und Mastzellen und vereinzelt Retikulumzellen, eosinophilen Leukozyten und Megakaryozyten. Bei den Patienten mit "kurzer Krankheitsdauer" sind die eosinophilen Leukozyten, die Megakaryozyten und die Mastzellen etwas häufiger, bei den Patienten mit "langer Krankheitsdauer" dagegen die Plasmazellen und Retikulumzellen.

PAS-positive Einschlüsse in lymphoiden Zellen finden sich im Kollektiv "kurze Krankheitsdauer" häufiger (68 %) als im Kollektiv "lange Krankheitsdauer" (52 %).

9. Verlaufsform: akute und chronische Proliferationen

Erläuterung zu Abb. 12:

Bei 51 von 64 Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström und Infiltration des Knochenmarks standen Angaben über die Dauer der Beschwerden bis zum Myelotomiezeitpunkt als Erhebungsdaten zur Verfügung.

Die festgestellte Infiltratmenge in Vol% ist für jeden Patienten über die Zeitachse aufgetragen, so daß jeder Punkt die Ergebnisse für einen Patienten darstellt. Als Kriterium für die Einstufung eines Patienten in eine der oben angeführten Verlaufsformen bot sich der Quotient aus Infiltratmenge in Vol% und Verlaufszeit in Monaten an. Es wurde hierbei als Grenzwert eine Infiltratmenge von 50 Vol% bei einer Verlaufs-dauer von 3 Jahren, d.h. ca. 1,4 Vol%/Monat in Ansatz gebracht. Demnach sind alle Ergebnisse, bei denen die oben angeführte Quotientenbildung einen größeren Wert ergibt, der Gruppe "akute Verlaufsform" zugeordnet (22 Patienten) und entsprechend die verbleibenden der Gruppe "chronische Verlaufsform" (29 Patienten) zugeordnet. Die Grenze zwischen akuter und chronischer Verlaufsform ist in der graphischen Darstellung besonders hervorgehoben.

Ferner ist der graphischen Darstellung zu entnehmen, daß die Ergebnisse relativ weit streuen. Trotzdem wurde versucht, das Datenmaterial statistisch aufzuarbeiten und es wurde sowohl für die akute als auch für die chronische Verlaufsform eine Ausgleichsgerade nach der Methode der kleinsten Quadratsummen ermittelt und in die graphische Darstellung aufgenommen.

Mit den so ermittelten Geraden wird eine Tendenz mathematisch beschrieben, die darin zu sehen ist, daß die chronische Verlaufsform gegenüber der akuten Verlaufsform durch eine erheblich geringere Zunahme an Infiltrat in Vol%/Monat gekennzeichnet ist. Eine detailliertere Diskussion der beiden Geraden verbietet sich wegen der relativ niedrigen Anzahl der Fälle (Grundgesamtheiten), die ihrer Bestimmung zugrundelagen.

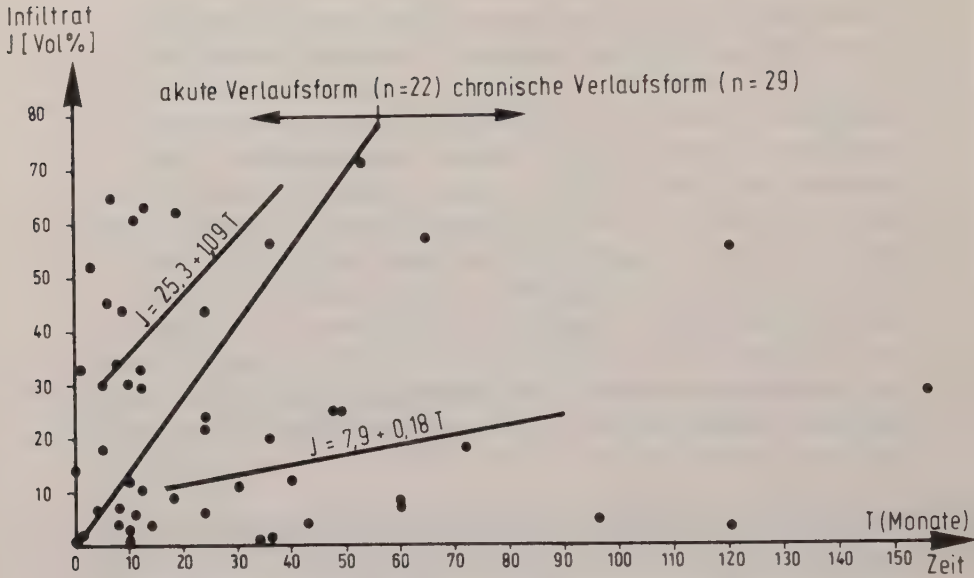


Abb. 12: Zeitabhängigkeit der Infiltratmenge

9.1 Infiltratverteilungsmuster

Das Infiltratverteilungsmuster bei Patienten mit chronischer Verlaufsform wurde mit dem von Patienten mit akuter Verlaufsform von Makroglobulinämie Waldenström verglichen.

	Chronische Verlaufsform n = 29	Akute Verlaufsform n = 22
Durchschnittl. Krankheitsdauer	45 Monate	10 Monate
Durchschnittl. Infiltratmenge	16 Vol %	37 Vol %
Infiltratverteilungsmuster		
herdförmig	20/29 (69 %)	4/22 (18 %)
gemischt	4/29 (14 %)	9/22 (41 %)
flächenhaft	5/29 (17 %)	9/22 (41 %)

Tab. 59: Das Infiltrat im Vergleich chron. Verlaufsform /
akute Verlaufsform

9.2 Klinische Merkmale

Ebenso wurden die beiden Kollektive bezüglich der wichtigsten klinischen Daten, wie Alter, Geschlecht, Organvergrößerungen, Blutbild und einiger Laborwerte, untersucht.

	Chronische Verlaufsform n = 29	Akute Verlaufsform n = 22
Durchschnittl. Krankheitsdauer	45 Monate	10 Monate
Durchschnittsalter	59,5 Jahre	58,6 Jahre
Geschlecht ♂ : ♀	10 : 19 (34 % : 66 %)	10 : 12 (45 % : 55 %)
<u>Organvergrößerungen</u>		
Milzvergrößerung	14/27 (52 %)	7/22 (32 %)
Lebervergrößerung	17/28 (61 %)	15/22 (68 %)
Lymphknotenvergrößerungen	6/27 (22 %)	9/21 (43 %)
unilokulär	2/27 (7 %)	2/21 (10 %)
multilokulär	4/27 (15 %)	7/21 (33 %)
<u>Blutbild</u>		
Hb-Verminderung (♂ < 14 g%, ♀ < 12 g%)	19/27 (70 %)	16/21 (76 %)
Erythrozytopenie (♂ < 4,6 Mio/mm ³ , ♀ < 4,2 Mio/mm ³)	21/26 (81 %)	19/22 (86 %)
Thrombozytopenie (< 150.000/mm ³)	13/24 (46 %)	13/21 (62 %)
Leukozytopenie (< 5000/mm ³)	14/28 (50 %)	11/22 (50 %)
Leukozytose (> 10.000/mm ³)	2/28 (7 %)	2/22 (9 %)
Lymphozytose (> 40 rel%)	8/24 (33 %)	6/13 (46 %)
Lymphopenie (< 25 rel%)	5/24 (21 %)	2/13 (15 %)
Pathologisches Diff.BB	9/24 (38 %)	8/18 (44 %)
<u>Laborwerte</u>		
BKS-Erhöhung 1. Wert > 10	27/27 (100 %)	20/20 (100 %)
1. Wert > 100	10/27 (37 %)	12/20 (60 %)
Sia-Probe positiv	5/5 (100 %)	5/9 (56 %)
Elektrophorese: γ-Globuline erhöht (> 18 rel%)	19/29 (66 %)	17/20 (85 %)
Durchschnittl. IgM-Menge (normal: 40 - 120 mg%)	2923 mg% (n = 15)	5240 mg% n = 10)
Leichtketten: IgMK	15/17 (88 %)	7/8 (88 %)
IgML	2/17 (12 %)	1/8 (12 %)

Tab. 60: Klinische Merkmale im Vergleich chronische Verlaufsform / akute Verlaufsform

Die Überprüfung der aufgeführten Daten läßt auf zwei mögliche Verlaufsformen schließen, die noch näher zu diskutieren sind:

Erstens die "chronische Proliferation", die über durchschnittlich fast 4 Jahre verläuft bei langsamer Zunahme der meist herdförmigen Knochenmarksinfiltration, häufigerer Milzvergrößerung (14/27; 52 %), seltenerer Lymphknotenvergrößerung (6/27; 22 %). Die Patienten dieser Gruppierung haben eine IgM-Produktion von durchschnittlich 2923 mg%. Im Blutbild steht die Anämie im Vordergrund (19/27; 70 %), Leukopenie (14/28; 50 %) und Thrombopenie (13/24; 46 %) sind weniger häufig. Zweitens die "akute Proliferation" mit durchschnittlicher Krankheitsdauer von 10 Monaten, schneller, überwiegend flächenhafter oder diffuser Knochenmarksinfiltration und häufiger Lymphknotenvergrößerung (9/21; 43 %). Seltener dagegen ist die Milzvergrößerung (7/22; 32 %). Die durchschnittliche IgM-Produktion liegt mit 5240 mg% deutlich höher. Eine Anämie kommt etwas häufiger (16/21; 76 %), eine Thrombozytopenie viel häufiger (13/21; 62 %) als bei den chronischen Proliferationen vor.

Bezüglich der Leichtkettenanteile der Paraproteine läßt sich kein Zusammenhang zur Verlaufsform erkennen.

E. DISKUSSION

Ziel der Untersuchung, deren Ergebnisse dargestellt wurden, war, an einem größeren Patientengut histologische Veränderungen von Knochenmark und Knochen bei Makroglobulinämie Waldenström in Beziehung zum klinischen und biochemischen Bild der Erkrankung zu ermitteln, diese morphologischen Veränderungen ausführlich zu beschreiben und damit eine bessere Abgrenzung gegenüber anderen Lymphomen zu ermöglichen. Zweitens wurde versucht, die Frage zu klären, ob sich nach dem histologischen Bild bestimmte Verlaufsformen unterscheiden lassen und somit aus den Knochenmarksveränderungen prognostische Hinweise erschlossen werden können.

Zu diesem Zweck wurden 83 Patienten mit klinisch nachgewiesener Makroglobulinämie Waldenström histologisch und klinisch untersucht. Das gesamte histologische und klinische Datenmaterial wurde statistisch aufgearbeitet und unter verschiedenen Fragestellungen gruppiert und in den Ergebnissen dargestellt.

1. Kritik der Ergebnisse

Leider lag nicht für jeden Patienten das gesamte Spektrum an interessanten klinischen Werten vor, da die Krankenblätter und Arztbriefe oft unvollständig waren. Dadurch kamen bei manchen Fragestellungen Ergebnisse zustande, die nur mit sehr kleinen Zahlen belegt werden konnten. Prozentzahlen wurden nur deshalb in Klammern dahinter gesetzt, damit sich der Leser die Relationen besser vorstellen kann.

Den Angaben über die subjektive Beurteilung der Organvergrößerungen durch den jeweiligen Arzt und den Angaben der oft älteren, individuell unterschiedlich leidenden Patienten über die Vorgeschichte fehlt die Beobachtungsgleichheit.

Wegen ebenfalls zu kleiner Zahlen und wegen unterschiedlicher Durchführung, sowie fehlender Angaben über die Behandlung

zwischen den stationären Aufenthalten konnte ein Vergleich der Therapie nicht durchgeführt werden.

Die aufgeführten Probleme ergeben sich bei allen retrospektiven Untersuchungen und lassen auch bei unseren Ergebnissen einen Vergleich zwischen Knochenmarkshistologie und Klinik nur mit äußerster Zurückhaltung zu.

Innerhalb der histologischen Untersuchungsergebnisse ist dagegen eine Vergleichbarkeit durchaus gegeben: Hierbei wurden die technischen Voraussetzungen der Untersuchung konstant gehalten, so daß die Fehler bei der qualitativen Auswertung auf ein Minimum reduziert werden konnten. Über die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der morphometrischen Methode wurde bereits berichtet.

20 Normalfälle wurden mit den MW-Patienten verglichen. Dabei muß auf die niedrige Fallzahl im Normalfallkollektiv und auf den Altersunterschied der beiden Kollektive hingewiesen werden.

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1 Die Diagnose

2.1.1 Klinische Diagnosen

34 der 83 Patienten kamen bereits mit der Diagnose Makroglobulinämie Waldenström, 27 mit Verdacht auf MW zur Myelotomie. Die restlichen 22 Patienten hatten verschiedene klinische Diagnosen oder Verdachtsdiagnosen (Tab. 1).

2.1.2 Andere histologische Befunde

Die klinischen Diagnosen wurden zum Teil ergänzt und eventuell unterstützt durch die Ergebnisse der Gewebeprobenuntersuchung verschiedener Organe:

Von diesen war am Aussagekräftigsten hinsichtlich eines Infiltratnachweises mit 83% (10/12) die Lymphknotenuntersuchung. Auch in der Signifikanz der Befunde war die Lymphknotenhisto-

logie überlegen: In 50 % (6/12) der Lymphknotenuntersuchungen wurden auf MW-verdächtige Infiltratzellen gefunden.

2.1.3 Diagnostisches Ergebnis der Myelotomie

Die Myelotomie ließ in 93 % (77/83) der Fälle ein Lymphom erkennen. Davon waren 12 % (9/77) bei der histologischen Untersuchung der Lymphknoten diagnostiziert worden. Kein Lymphom wurde in 7 % (6/83) der Myelotomien nachgewiesen. Die entsprechenden Zahlen für die Lymphknotenuntersuchung ergaben 17 % (2/12).

Die Diagnose MW wurde in 84 % (70/83) der Knochenmarkshistologien gestellt. Bei 14 % (12/83) der Patienten wurde die Diagnose MW erstmalig gestellt, darunter hatten 6 Patienten keine weiteren Organvergrößerungen.

Die diagnostische Bedeutung der Myelotomie bei MW liegt somit in der Häufigkeit der Knochenmarksbeteiligung und in der Treffsicherheit der Methode. Über die Bedeutung des Infiltratverteilungsmusters bezüglich Prognose und Verlauf, sowie Therapie siehe weiter hinten.

2.1.4 Nebendiagnosen

Die häufigste histologische Nebendiagnose ist die Osteoporose, als deren Ursache hohes Alter, Therapiefolgen oder Ernährungsstörungen infolge Paraproteinablagerungen (73) oder die Kapillaren einengende Infiltrate (11) zu berücksichtigen sind. In unseren Fällen ist das höhere Alter für Patienten mit Osteoporose zutreffend (39 % waren über 70 Jahre alt), dagegen erscheint der Therapieeinfluß unwesentlich (nur 1 Patient erhielt Cortison und 1 Patient Endoxan), ebenso der Infiltrationsgrad, der im Durchschnitt nur unwesentlich höher lag als bei Patienten ohne Osteoporose (27 Vol% Infiltrat bei Patienten mit Osteoporose, dagegen 24 Vol% Infiltrat im Gesamtkollektiv). Auffällig ist, daß überwiegend Männer von der Osteoporose betroffen waren (64 %, 11/18).

2.2 Die Klinik

Übereinstimmend mit der Literatur (25, 37, 40, 67, 74, 75) fanden sich folgende klinische Charakteristika auch in dem von uns untersuchten Kollektiv:

Hohes Durchschnittsalter (62 Jahre), Neigung zu Anämie, Thrombopenie, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, verminderte Albumin-, erhöhte Gammaglobulinfraktion bei meist normalem Gesamteiweiß, IgM-Paraproteinämie, Bence-Jones-Proteinurie in ca. 1/3 der Fälle, Organvergrößerungen von Leber, Milz und Lymphknoten.

In unserem Kollektiv kommt jedoch die Thrombopenie häufiger vor (56 %) als von anderen Autoren berichtet (40, 67). Als Ursachen erscheinen die Verdrängung der Myelopoese durch Infiltratzellen wie auch die Unterdrückung der Zellneubildung durch Zytostatika gleichbedeutend. Von 24 Patienten mit Thrombozyten unter $100000/\text{mm}^3$ waren 11 Patienten (46 %) zytostatisch (mit und ohne Cortison kombiniert) vorbehandelt. Das durchschnittliche Infiltrationsvolumen dieser Gruppe war 33 Vol%!

2.3 Die Knochenmarkshistologie

Die Ergebnisse der Knochenmarkshistologien guter Präparatqualität (64 Patienten) stimmen im wesentlichen mit denen anderer Autoren überein (74, 43, 79, 73, 21, 23). Die folgenden Besonderheiten unserer Fälle sind zu erwähnen:

Die Plasmazellen kommen nicht nur diffus und herdförmig vor, sondern oft auch perivasal (in 45 % unserer Fälle). Sie sind insgesamt häufiger im Infiltratbereich als in der Restmyelopoese vertreten. Die Mastzellen, seltener perivasal, bevorzugen eindeutig den Randbereich der Infiltrate. Dies entspricht der Deutung der Mastzellen als "reaktive Begleiterscheinung" (79). Entsprechendes könnte für die eosinophilen Granulozyten gelten, die sich ebenfalls gehäuft im Randbereich der Infiltrate fanden. Bezüglich der Siderinspeicherung in den Retikulumzellen ist erwähnenswert, daß bei insgesamt normaler Eisenmenge im gesamten Knochenmark die Siderinspeicherung im Infiltratbereich oft

deutlich geringer ist. Unreife Zellen erscheinen in nur wenigen Fällen (4/62) stellenweise auffällig vermehrt, wobei kein Bezug zur Infiltratverteilungsform besteht und auch die Zellzusammensetzung in keinem Fall dem von LENNERT (45) beschriebenen polymorphen Immunozytom entspricht.

Zu dem von uns untersuchten Einfluß des Infiltrates auf Knochensubstanz, -umbau, Myelopoese und Fettmark finden sich keine vergleichbaren Literaturangaben. Aus unseren Resultaten ist zu schließen, daß die Ausbreitung der Infiltrate im Knochenmark auf Kosten der übrigen Gewebe, in der Hauptsache aber der Hämatopoese erfolgt. Davon heben sich ab: die geringere Verminderung der Megakaryozyten und die in 30 % unserer Fälle vorkommende Infiltration mit eosinophilen Granulozyten.

Konträr in der Literatur werden die verschiedenen Infiltratverteilungsformen diskutiert (43, 79, 62, 73, 21, 44). In unserem Kollektiv zeigt die Hälfte der Knochenmarkshistologien eine herdförmige Infiltration (50 %), wobei diese Herde häufiger zwischen den Knochenbälkchen als endostal liegen. Die andere Hälfte setzt sich aus unterschiedlichen Verteilungsmustern zusammen: diffus retikulär (5 %), flächenhaft (20 %), herdförmig und diffus (11 %), herdförmig und flächenhaft (14 %).

2.4 Vergleich von Männern und Frauen im Kollektiv MW mit Knochenmarksbefall

In dem hier untersuchten Patientengut fällt auf, daß bei den Frauen der herdförmige Infiltratverteilungstyp fast doppelt so häufig vorkommt (59 %) als bei den Männern (30 %), daß der Infiltratanteil in Volumenprozent bei Frauen niedriger (21 Vol%) als bei Männern (30 Vol%) ist, daß bei Frauen eine herdförmige Spongiosararefizierung öfters vorkommt und der Knochenumbau häufiger gesteigert ist.

Ob diese Tatsache Hinweise für geschlechtsunterschiedliche Verläufe, z.B. ungünstigerer Krankheitsverlauf bei Männern, sind oder ob sie in Zusammenhang mit der Krankheitsdauer (die

Frauen waren seit durchschnittlich 22 Mon., die Männer seit 31 Mon. erkrankt) oder dem Alter (das Durchschnittsalter der Männer lag um 5 Jahre höher) stehen, müßten weitere Untersuchungen ergeben. In der vergleichenden Zusammenstellung "chronische Verlaufsform" / "akute Verlaufsform" ist der Frauenanteil mit 66 % (19/29) bei der benigneren chronischen Form höher als bei der malignen akuten Verlaufsform (55 % Frauen, 12/22).

Diese Ergebnisse deuten an, daß Männer zwar von der Erkrankung MW seltener betroffen werden als Frauen, dann jedoch einen ungünstigeren Verlauf häufiger zeigen. Bisher haben sich zu dieser Fragestellung nur CARTER et al. (13) geäußert, die 204 Kranke mit Makroglobulinämie, darunter 58 typische MW-Fälle untersuchten und zu dem Ergebnis kamen, daß Frauen eine schlechtere Prognose hätten.

2.5 MW ohne Knochenmarksinfiltration

Obwohl einzelne Fälle von MW ohne Knochenmarksbeteiligung bekannt geworden sind (74, 37, 50), galt MW lange Zeit als eine Erkrankung mit obligatorischem Knochenmarksbefall (43, 79). Erst Ergebnisse neuerer Zeit belegen, daß die Knochenmarksbeteiligung zwar häufig, jedoch nicht obligat ist (67). In unserem Patientengut konnten wir bei 93 % der Patienten (77/83) eine Knochenmarksbeteiligung nachweisen. Bei 6 Fällen mit klinisch gesichertem MW fanden sich keine Infiltrationen im Mark (6/83, 7 %).

Auch in diesen Fällen finden sich Veränderungen, die denen der positiven Fälle tendenziell entsprechen: Verminderung des Knochen- und Zellmarkgehaltes, Vermehrung von Plasma- und Gewebsmastzellen, PAS-positive Niederschläge in und um Gefäßen.

Bei den Fällen von MW ohne Knochenmarksbeteiligung könnte es sich handeln

- 1) um unspezifische Frühveränderungen mit späterem Übergang in typische Infiltrate,
- 2) um ein Frühstadium des herdförmigen Knochenmarkbefalles, bei dem die Herde noch soweit auseinander liegen, daß sie von der Myelotomie nicht erfaßt werden,
- 3) um Fälle mit extramedullärem Primärtumor.

Einzelne Literaturangaben sprechen für die zuletzt genannte Möglichkeit (37, 67). Sicher gibt es aber auch Fälle, in denen die Myelotomie den Knochenmarksprozeß noch nicht erfassen konnte. Die zuvor genannten Veränderungen in den negativen Fällen lassen an humorale Einflüsse denken, die nicht von einer lokalen Lymphomausbreitung abhängen.

2.6 Die verschiedenen Verteilungsmuster bei MW

Im Gegensatz zu LENNERT (44), der das Immunozytomwachstum als prinzipiell diffus bezeichnet und RAPPAPORT (62), der diffuse oder herdförmige Infiltrationen unterscheidet, konnten wir übereinstimmend mit LELBACH (43), VYKOUPIIL et al. (73) und DIEBOLD et al. (21) auch Mischformen finden. In 50 % unserer Fälle sind die Knochenmarksinfiltrationen herdförmig, in 5 % diffus "retikulär", in 20 % flächenhaft, in 11 % herdförmig und diffus, in 14 % herdförmig und flächenhaft angeordnet. Bei diesen verschiedenen Verteilungsmustern könnte es sich handeln

- 1) um unterschiedlich bösartige Verlaufsformen, ausgehend von Zellen unterschiedlichen Malignitätsgrades, die primär aus verschiedenen lymphatischen Organen stammen könnten. Bei gutartiger Tendenz bilden sie lokalisierte Herde, bei bösartigem Verlauf infiltrieren sie das Knochenmark diffus "retikulär" oder dicht "flächenhaft".
- 2) um verschiedene Stadien des Tumors. Die herdförmigen Infiltrate könnten eine Frühform der Erkrankung sein, die Mischbilder Übergangsformen, die flächenhaften Infiltrate das Endstadium.
- 3) um die Folgen von exogenen (z.B. Therapie) oder endogenen Einflüssen auf den wachsenden Tumor. Das anfänglich mehr

benigne Wachstum wechselt plötzlich über in einen hochmalignen Verlauf durch exogene Transformation der Tumorzellen.

Ad2) LELBACH (43) fand bei einem Patienten neben völlig infiltrierten Knochenmarksabschnitten in anderen Knochenmarksbereichen kleine gut abgrenzbare Herde bei gleichzeitiger Durchsetzung der Knochenmarks mit lymphoiden Zellen (in unserer Nomenklatur "herdförmig und diffus"). VYKOUPIIL et al. (73) interpretieren anhand der Krankheitsdauer die herdförmig-noduläre Form als Frühstadium, die diffuse als Spätstadium, die Mischformen als mittleres Stadium.

Ad3) Übergänge von MW in Lymphome höheren Malignitätsgrades wurden in Einzelfällen beschrieben (55, 47, 17), von ÖSTERBERG und RAUSING (58) in Zusammenhang mit einer Chlorambucil-Therapie.

Von den Ergebnissen betreffend Knochen, Knochenumbau und Myelopoese ausgehend kann man durchaus eine Stadienentwicklung von herdförmigen über gemischte zu flächenhaften Infiltraten sehen:

Mit zunehmendem Infiltratvolumen vermindern sich Mark- und Knochenvolumen und zugleich der aktive Knochenumbau. Der dagegen beim herdförmigen Verteilungstyp häufig gesteigerte Knochenumbau und die oft gesteigerte Myelopoese lassen daran denken, daß Knochen und Knochenmark bei diesem Verteilungstyp noch funktionell intakt sind und auf die Infiltratinvasion mit Knochenumbau und Myelopoese Steigerung reagiert.

Es gibt zwei Argumente, die gegen die Auffassung der unterschiedlichen Infiltratmuster als Krankheitsstadien sprechen:

- 1) Die Krankheitsdauer, die in der "mittleren" Gruppe mit gemischter Infiltration am kürzesten ist.
- 2) Die herausragende Häufigkeit der PAS-positiven Einschlüsse in den Lymphomzellen und die Höhe des IgM-Serumspiegels in der "mittleren" Gruppe mit gemischter Infiltration.

Denkbar ist, daß akutere Verlaufsformen mit höherer biochemischer Aktivität dieser "mittleren" Gruppe angehören. Dafür

spricht auch die kürzere Anamnese beim gemischten Verteilungstyp. Ob diese dann mit zunehmender Infiltratdichte, vielleicht durch die veränderte Stoffwechsellage, an Vitalität einbüßen, kann nur vermutet werden.

Die gemischte Verteilungsform kann folglich, im Gegensatz zu Untersuchungen von VYKOUPIIL et al. (73), nicht ohne weiteres zwischen der herdförmigen und flächenhaften Form eingeordnet werden. Das schließt nicht aus, daß eine Stadienentwicklung vom herdförmigen zum flächenhaften Befall vorkommt, wenn die Infiltrate konfluieren.

Die Tatsache, daß mit dem herdförmigen Infiltrationstyp eine gehäufte Milzvergrößerung (54 %) korreliert und mit dem flächenhaften Typ Lymphknotenvergrößerungen (54 %) unterstützt dagegen die zuerst diskutierte Ursache, daß die unterschiedlich malignen Infiltratzellen, von verschiedenen lymphatischen Organen stammend, unterschiedliche Befallmuster bewirken.

2.7 Prognose und Verlauf

Bei der Untersuchung des Patientenkollektivs nach der Anamnesenlänge (= Krankheitsdauer) ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede bei kurzer und langer Krankheitsdauer. Es differieren das Alter, die Organvergrößerungen, die Häufigkeit der PAS-positiven Einschlüsse, jedoch nur gering die Morphologie der Infiltrate. Bei dieser letzten Untersuchung muß jedoch bedacht werden, daß in der Gruppe "kurze Krankheitsdauer" einerseits die Fälle mit bösartigerem schnellen Verlauf als auch die frühen Stadien des benignen Verlaufs enthalten sind. Ebenso können in der Gruppe "lange Krankheitsdauer" neben den überwiegend "gutartigen" Verläufen auch Endstadien vom "malignen" Verlauf mit eingehen. Hinzu kommt, daß die Angaben, die der Ermittlung der Krankheitsdauer ("Erstsymptome") zugrunde liegen, nicht objektivierbar sind. Dies betrifft vor allem die benignen Verläufe, weil nach KAPPELER et al. (37) die Diagnose in der Regel zufällig ist, wahrscheinlich längere Zeit nach dem tatsächlichen Beginn gestellt wird. CARTER et al. (13)

glauben, daß die Anamnesenlänge keinen Einfluß auf die Prognose hat.

Trotz dieser Problematik wurde versucht durch Aufschlüsselung des Patientengutes nach der Infiltratzunahme pro Zeiteinheit (wiederum bezogen auf die Anamnesenlänge) nachzuweisen, daß es verschieden maligne Verlaufsformen bei MW gibt, denen auch unterschiedliche Knochenmarksveränderungen entsprechen.

Das Durchschnittsalter beider Verlaufsformen war gleich, der Anteil der Frauen im Kollektiv "chronische Proliferation" etwas höher. Bei der "chronischen Verlaufsform" dominiert eindeutig der herdförmige Infiltratverteilungstyp (69 %). Die Herde wachsen langsam, so daß nach fast 4 Jahren erst durchschnittlich 16 Vol% des Knochenmarks infiltriert sind. Gleichzeitig besteht in gut der Hälfte der Fälle (52 %) eine Milzvergrößerung, Lymphknoten sind seltener betroffen (22 %). Die Knochenmarksbefunde bei "akuter Verlaufsform" sind dagegen charakterisiert durch eine gemischte (41 %) oder flächenhafte Infiltration (41 %) mit schnellem Wachstum. Nach durchschnittlich 10 Monaten beträgt die Infiltration bereits 37 Vol% im Durchschnitt. Bei der "akuten Verlaufsform" finden sich häufiger vergrößerte Lymphknoten (43 %), seltener Milzvergrößerungen (32 %).

Möglicherweise entspricht der "akute Verlauf" dem von STACHER et al. (67) postulierten "lymphonodösen Typ" und der "chronische Verlauf" dem "splenomegalen Typ".

Unsere Befunde sprechen dafür, daß es unterschiedliche Verteilungsmuster des MW innerhalb des Knochenmarks sowohl als auch innerhalb der blutbildenden Organe gibt, denen eine unterschiedliche Prognose zukommt.

Basis der therapeutisch bedeutungsvollen Unterscheidung dieser beiden Verlaufstypen könnte nach unseren Ergebnissen die durch Myelotomie ermittelte Infiltratverteilungsform sein.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 83 Patienten mit klinisch nachgewiesener Makroglobulinämie Waldenström quantitativ und qualitativ auf histologische Veränderungen des Knochenmarks untersucht und die ermittelten Ergebnisse in Beziehung zu den klinischen und biochemischen Daten dieser Patienten gesetzt. Bei 77 Patienten konnte ein Lymphom im Knochenmark gefunden werden, nicht bei 6 Patienten. Die Diagnose MW konnte wegen des typischen histologischen Bildes in insgesamt 84 % der Fälle durch Myelotomie bestätigt oder erstmals gestellt werden. Die bekannten histologischen Veränderungen des Knochenmarks konnten hier im wesentlichen bestätigt werden. Als Besonderheit fielen die eindeutig unterschiedlichen Infiltratverteilungsformen auf, im einzelnen die herdförmige Infiltration, die flächenhafte Infiltration und verschiedene Mischformen. Diesen unterschiedlichen Verteilungsformen entsprechen verschiedene klinische Verlaufsformen mit unterschiedlicher Prognose. Ob die Verteilungsformen ineinander übergehen können oder ob wir es mit primär unterschiedlichen Tumordinfiltraten, die aus verschiedenen lymphatischen Organen stammen, zu tun haben, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht endgültig geklärt werden.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAIER, H., Lungenbefall bei Makroglobulinämie (Morbus Waldenström).
Münch.med.Wschr. 118 (10), 307-308, 1976
2. BARRIER, J., J.Y. GROLLEAU, J.J. RENAULT, P. OZANNE,
O. BOURET, Polychimiothérapie et Macroglobulinémie Walden-
ström.
Semaine de Hôpitaux Paris, 55 (41-42), 1925-1926, 1979
3. BANHAM, S.W., M.C. BATESON, Severe pulmonary disease and
hyperviscosity in macroglobulinaemia.
Postgraduate Med. J., 53 (624), 631-633, 1977
4. BAUER, M., R. BERGSTRÖM, B. RITTER, Y. OISSON, Macroglobu-
linemia Waldenström and Motor Neuron Syndrome.
Acta Neurol. Scandinav. 55 (3), 245-250, 1977
5. BECQ-GIRAUDON, B., J.F. REBOUX, P. BABIN, Y. SUDRE, Amylose
et Maladie de Waldenström. A propos d'une observation avec
neuropathie périphérique révélatrice.
Sem. Hôp. Paris, 52 (35), 1927-1932, 1976
6. BRITTIN, G.M., Y. TANAKA, G. BRECHER, Intranuclear inclu-
sions in Multiple myeloma and macroglobulinemia.
Blood, 21, 335-351, 1963
7. BURKHARDT, R., Technische Verbesserungen und Anwendungsbe-
reich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen.
Klin.Wschr. 44, 326, 1966
8. BURKHARDT, R., Präparative Voraussetzungen zur klinischen
Histologie des menschlichen Knochenmarks. 1. und 2. Mit-
teilung.
Blut 13, 337 und Blut 14, 30, 1966
9. BURKHARDT, R., Zytologie und Histologie des menschlichen
Knochenmarks.
Hämatologie und Bluttransfusion, 4, 11-29, 1967

10. BURKHARDT, R., Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970
11. BURKHARDT, R., Myelogene Osteopathien. In: Kuhlencordt, F., H. Bertelheimer (Hrsg.), Handbuch der Inneren Medizin, Band VI/I: Klinische Osteologie, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1980
12. BURKHARDT, R., Knochenmarksveränderungen bei malignen Lymphomen. In: Stich, W., G. Ruhenstroth-Bauer, H. Heimpel (Hrsg.), Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 18, 281-301, 1976
13. CARTER, P., J.J. KOVAL, J.R. HOBBS, The relation of clinical and laboratory findings to the survival of patients with macroglobulinemia.
Clin.exp.Immunol., 28 (2), 241-249, 1977
14. CHALKLEY, H.W., Method for quantitative morphology analysis of tissue.
J.Nat.Cancer Inst., I, 47, 1943
15. CHAZOT, G., B. BERGER, H. CARRIER, C. BARBARET, B. BADY, R. DUMAS, R. CREYSSEL, B. SCHOTT, Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. Formes neurologiques pures-Etude en immunofluorescence.
Rev.Neurol. Paris, 132 (3), 195-212, 1976
16. CHELAZZI, G., R. BETTINI, G. PINOTTI, Bone-marrow patterns and survival in Waldenström's macroglobulinaemia.
Lancet 2 (8149), 965-966, 1979
17. DAO, C., R. ZITOUN, J. DIEBOLD, M. CADIOU, M. REYNES, M. GAUDRIC, G. TRICOT, J. BOUSSER, Formes sarcomateuses et leucémiques de la macroglobulinémie de Waldenström.
Sem.Hôp. Paris, 51 (48), 2935-2942, 1975
18. DELESSE, M.A., Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches.
3 e éd. F. Sary, Paris, 1866

19. DELLING, G., Endokrine Osteopathien.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 6-10, 1975
20. DEUTSCH, E., E. NEUMANN, H. NIESSNER, Zur Pathogenese der hämorrhagischen Diathesen bei monoclonalen Gammopathien.
In: Stich, W., G. Ruhenstroth-Bauer, H. Heimpel (Hrsg.), Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 18, 357-367, 1976
21. DIEBOLD, J., M. REYNES, R. KALIFAT, G. TRICOT, Morphologic manifestations of Waldenström's disease.
Sem.Hôp. Paris, 51 (48), 2927-2934, 1975
22. DRIVSHOLM, A., Immunopathology of immunocytomas.
British J. of Haematology, 31 (Suppl.), 205-219, 1975
23. DUTCHER, T.F., J.L. FAHEY, The histopathology of the macroglobulinemia of Waldenström.
J.nat.Cancer Inst. 22, 887-918, 1959
24. DUTCHER, T.F., J.L. FAHEY, Immunocytochemical demonstration of intranuclear localisation of 18S gamma macroglobulin in macroglobulinemia of Waldenström.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 103, 452-455, 1960
25. FATEH-MOGHADAM, A., Paraproteinämische Hämoblastosen.
In: Schwiegk, H. (Hrsg.), Handbuch der inneren Medizin, II/5, Springer Verlag, Heidelberg, 1974
26. FUCHS, P., A. FONTANA, H. SULSER, Makroglobulinämie Waldenström mit Immunozytom der Lunge.
Schweiz.Med.Wochenschr. 107 (3), 84-87, 1977
27. GERARD-MARCHANT, R., J. HAMLIN, K. LENNERT, F. RILKE, A.G. STRANSFELD, J.A.M. VAN UNNIK, Classification of non-Hodgkin's lymphomas (letter to the editor).
Lancet II, 406-408, 1974
28. HAUG, R., Die Treffermethode, ein Verfahren zur quantitativen Analyse im histologischen Schnitt.
Z.Anat.Ent.Gesch. 118, 302, 1955

29. HAUG, R., Bedeutung und Grenzen der quantitativen Meßmethoden in der Histologie.
Med. Grundlagenforschung, IV, 299, 1962
30. HAUSWALDT, CH., J. EMMRICH, W. HUNSTEIN, Osteoporose, Osteolyse und Osteosklerose im Röntgenbild bei Plasmozytom und Morbus Waldenström.
Med.Klin. 63 (44), 1756-1757, 1968
31. HENNIG, A., Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper mit besonderer Anwendung auf Körperhaufen im mikroskopischen Bereich.
Mikroskopie 11, 1-20, 1956
32. HENNIG, A., Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie.
Zeiss Werkszeitschrift 30, 78-86, 1958
33. HERMANN, R., Klinik und Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome.
Dt.Ärzteblatt 48, 2855-2860, 1980
34. HOWARD, H., M.D. BERMAN, Waldenström's macroglobulinemia with lytic osseous lesions and plasmacell morphology.
Report of a case.
Am.J.Clin.Pathol., 63 (3), 397-402, 1975
35. IMHOF, J.W., H. BAARS, M.C. VERLOOP, Clinical and haematological aspects of macroglobulinaemia Waldenström.
Acta med.scandinav., 163, 349-366, 1959
36. JANDL, H., R. FUCHS, Die Therapie der malignen Non-Hodgkin-Lymphome.
Z.gesamte inn. Med., 34 (7), 208-212, 1979
37. KAPPELER, R., A. KREBS, G. RIVA, Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht der Literatur.
Helv.med.Acta, 25, 54-152, 1958
38. KAPPELER, R., E. GUGLER, G. RIVA, Zur Frage des atypischen Morbus Waldenström.
Schweiz.Med.Wochenschr., 51, 1331-1336, 1959

39. KRAUSZ, Y., A. ZLOTNICK, Macroglobulinemia of Waldenström associated with severe osteolytic lesions.
Acta haemat., 58 (5), 307-311, 1977
40. KRAJNY, M., W. PRUZANSKI, Waldenström's macroglobulinemia: review of 45 cases.
Can.Med.Assoc.J., 114 (10), 899-905, 1976
41. KÜHN, R.A., Diagnostik und Therapie des Plasmozytoms und des Morbus Waldenström.
Z.gesamte inn.Med., 31 (8), 244-250, 1976
42. LAROCHE, C., R. CAQUET, G. FESTAL, G.-A. CREMER, J. URO, Localisations gastriques et pleurales de la maladie de Waldenström.
Sem.Hôp. Paris, 51 (42), 2509-2514, 1975
43. LELBACH, W.K., Ein Beitrag zur Morphologie der Makroglobulinämie Waldenström.
Frankfurter Z.Path., 68, 440-464, 1957
44. LENNERT, K., H. STEIN, E. KAISERLING, Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata.
Br.J.Cancer, 31, Suppl. II, 29-43, 1975
- 44a. LENNERT, K., Blut und blutbildende Organe. In: Eder, M., P. Gedigk (Hrsg.), Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. S. 353.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974
45. LENNERT, K., Klassifikation und Morphology der Non-Hodgkin-Lymphome. In: Stich, W., G.Ruthenstroth-Bauer, H. Heimpel (Hrsg.), Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 18, 145-150, 1976
46. LEVY, M., A.M. STONE, N. PLATT, Reticulum cell sarcoma of the cecum and macroglobulinemia: a case report.
J.surg.oncol., 8 (2), 149-153, 1976
47. LIGORSKY, R.D., A.R. AXELROD, G.H. MANDELL, M. PALUTKE, A.S. PRASAD, Acute myelomonocytic leukemia in a patient with macroglobulinemia and malignant lymphoma.
Cancer, 39 (3), 1156-1162, 1977

48. MACKAY, I.R., L.I. TAFT, E.F. WOODS, Clinical features and pathogenesis of macroglobulinemia.
Brit.M.J., 1, 561, 1957
49. MARMONT, A.M., E.E. DAMASION, B-lymphocytes in macroglobulinemia.
Lancet, II, 1326, 1971
50. MARTIN, N.H., H.G. CLOSE, Macroglobulinaemia.
Lancet, II, 8-12, 1957
51. MARTIN, N.H., 1961, zit. nach: Fateh-Moghadam, A., Para-proteinämische Hämoblastosen. In: Schwiegk, H. (Hrsg.), Handbuch der inneren Medizin, II/5, Springer Verlag, 1974
52. MC CALLISTER, D., E.D. BAYRD, E.G. HARRISON jr., W.F. MC GUCKIN, Primary macroglobulinemia. Review with a report on 31 cases and notes on the value of continous chlorambucil therapy.
Amer.J.Med., 43, 394, 1967
53. MERZ, W.A., Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen-Volumen-Relationen im Knochengewebe.
Mikroskopie, 22, 132-142, 1967
54. MITROU, P., J.C.F. SCHUBERT, H. MARTIN, Die Behandlung der Makroglobulinämie Waldenström mit Procarbazin.
Dtsch.med.Wschr., 97, 1864-1869, 1972
55. MOESCHLIN, S., Macroglobulinemia Waldenström with miliary lung infiltrations and terminal plasmacell-leukemia.
Acta med.scand., 445, 154-162, 1966
56. MUSSHOF, K., H. SCHMIDT-VOLLMER, Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification.
Z.Krebsforsch., 83, 323-341, 1975.
Zit. nach: Hermann, R., Klinik und Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome.
Dt.Ärzteblatt, 48, 2855-2860, 1980

57. NEUNDÖRFER, B., G. POTZ, I. RENTSCH, W. STOCKER, K.R. LOEWE, G. HÜBNER, Polyneuropathie bei Morbus Waldenström. Schweiz.Med.Wochenschr., 106 (13), 438-443, 1976
58. ÖSTERBERG, G., A. RAUSING, Reticulum cell sarcoma in Waldenström's macroglobulinemia after chlorambucil treatment. Acta med.scand., 188, 497-504, 1970
59. PEARSE, A.G.E., Histochemistry, theoretical and applied. Boston, Little, Brown & Co, Kap. 7, 1954
60. PEDERSEN, K.O., WALDENSTRÖM, J., zit. nach: Waldenström, J., Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. Schweiz.Med.Wochenschr., 927-928, 1948
61. PREUD-HOMME, J.-L., M. SELIGMANN, Immunoglobulins on the surface of lymphoid cells in Waldenström's macroglobulinemia. J. of Clinical Investigation, 51, 701-705, 1972
62. RAPPAPORT, H., Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumor pathology, Section III, Fasc. 8, Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1966
63. RIVA, G., Makroglobulinämie Waldenström. Benno Schwabe Verlag, Basel, Stuttgart, 1958
64. ROHR, K., in Riva, G., Makroglobulinämie Waldenström, Benno Schwabe Verlag, Basel, Stuttgart, 1958
65. SCHEURLLEN, P.G., Klinik und Therapie des Morbus Waldenström und der H-Ketten-Erkrankungen. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 81, 929-938, 1975
66. SCHWARZ, J.A., H.D. HUFNAGEL, H. JOST, P.G. SCHEURLLEN, Sub-leukämischer Verlauf einer Makroglobulinämie Waldenström mit Osteolysen: IgM-Kappa-Kryoglobulin mit antinukleärer Aktivität und μ -Kettenfragment. Klin.Wschr., 51, 900-906, 1973
67. STACHER, A., H. THEML, R. WALDNER, Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kieler Klassifikation: Immunozytom und chronisch lymphatische Leukämie. Hämatolog.Bluttransfus., 18, 199-209, 1976

68. STEIN, H., E. KAISERLING, K. LENNERT, Neue Gesichtspunkte zur Systematik maligner Lymphome auf dem Boden immunochemischer Analysen. In: Stacher, A. (Hrsg.), Leukämien und maligne Lymphome, Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Berlin, Wien, 1972
69. STEIN, H., Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome aufgrund gemeinsamer morphologischer und immunologischer Merkmale zwischen normalen und neoplastischen Zellen. 1. und 2. Mitteilung.
Immunität und Infektion, 4 (2), 52-69 und 4 (3), 95-109, 1976
70. SVEDBERG, T., K.O. PEDERSEN, zit. nach: Waldenström, J., Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie.
Schweiz.Med.Wochenschr., 927-928, 1948
71. TREPEL, F., Das lymphatische Zellsystem. In: Begemann, H. (Hrsg.), Blut und Blutkrankheiten, Teil 3, Leukocytäres und reticulocytäres System I, aus dem Handbuch der Inneren Medizin, Hrsg. H. Schwegk, Springer Verlag, Berlin, 1976
72. UNDRITZ, 1957, zit. nach: Fateh-Moghadam, A., Paraproteinämische Hämoblastosen. In: Schwegk, H., (Hrsg.), Handbuch der Inneren Medizin, II/5, Springer Verlag, Heidelberg, 1974
73. VYKOUPIK, K.F., K. DEMMLER, A. GEORGII, R. BURKHARDT, Histomorphologie des Knochenmarkes und klinische Hämatologie bei M. Waldenström.
Kongreßbericht, Hannover, 1971
74. WALDENSTRÖM, J., Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - A new syndrom ?
Acta med.scand., 117, 216-247, 1944
75. WALDENSTRÖM, J., Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie.
Schweiz.Med.Wochenschr., 78, 927-928, 1948
76. WALDENSTRÖM, J., Die Makroglobulinämie.
Ergeb.nn.Med.Kinderheilk., N.F. 9, 586-621, 1958

77. WENZKOWSKI, M., Eine neue und einfache Methode zur Beurteilung des Verhältnisses zwischen Knochensubstanz und Knochenmark im menschlichen Beckenkamm.
Inaugural-Dissertation, München, 1972
78. YOO, D., L.S. LESSIN, W.N. JENSEN, Bone-marrow mast cells in lymphoproliferative disorders.
Ann.Intern.Med., 88 (6), 753-757, 1978
79. ZOLLINGER, H.U., Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström.
Helv.med. Acta, 25, 153-183, 1958
80. ZUCKER-FRANKLIN, D., Cellular structure and neoplastic in normal and function lymphoid cells.
Arch.Intern.Med., 135, 55-60, 1975

H. VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

<u>1. Tabellenverzeichnis</u>	Seite
Tab. 1: Klinische Hauptdiagnosen vor der Myelotomie	40
2: Klinische Nebendiagnosen	41
3: Subjektive Beschwerden	42
4: Objektive Symptome	43
5: Blutbild	45
6: Eiweißbild	46
7: Blutsenkungsgeschwindigkeit	47
8: Sternalpunktion	47
9: Knochenbiopsie	48
10: Lymphknotenbiopsie	48
11: Pleurapunktat	48
12: Leberbiopsie	49
13: Milzexstirpation oder -punktion	49
14: Darmbiopsie	49
15: Lungenbiopsie	49
16: Epipharynxtumor-Probeexzision	50
17: Diagnostisches Ergebnis der Myelotomie	50
18: Histologische Hauptdiagnose der Knochenbiopsie	51
19: Histologische Nebendiagnosen der Knochenbiopsie	51
20: Unreife Zellen im Infiltrat	55
21: Aufbau der Infiltrate	56
22: Struktur der Einzelzellen - kleine lymphoide Zellen	58
23: Struktur der Einzelzellen - unreife Zellen	59
24: Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen	60
25: Plasmazellen mit Einschlüssen	61
26: Eisenspeicherung der Retikulumzellen im Knochenmark	62
27: Eisenspeicherung der Retikulumzellen im Infiltrat	62
28: Phagozytose	63
29: Fasern	64
30: Arteriell System	65
31: Sinussystem	66
32: PAS-positive Niederschläge	67
33: Myelopoese	68
34: Mitosen	70
35: Fettzellenverteilung	70
36: Knochen	71

Tab. 37:	Vergleich der Knochenmarkshistologie bei MW ohne und mit Knochenmarksinfiltration	76
38:	Die Knochen- und Knochenmarkshistologie im Vergleich Männer/Frauen	79
39:	Spongiosastruktur und Knochenumbau in Beziehung zur Infiltratmenge	83
40:	Die Myelopoese in Beziehung zur Infiltratmenge	84
41:	Krankheitsverlauf im Vergleich zur Infiltratmenge	86
42:	Die Knochenmarkshistologie in Beziehung zur Infiltratmenge (unterteilt in 7 Gruppen)	87
43:	Die Klinik in Beziehung zur Infiltratmenge (unterteilt in 7 Gruppen)	89
44:	Die Therapie (unterteilt in 7 Infiltratgruppen)	90
45:	Spongiosastruktur und Knochenumbau in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	93
46:	Die Myelopoese in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	94
47:	Sinussystem und arterielles Gefäßsystem in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	96
48:	Unreife Zellen im Infiltrat in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	97
49:	Faservermehrung in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	98
50:	Lymphoide Zellen mit PAS-positiven Einschlüssen in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	98
51:	Die insgesamt gespeicherte Eisenmenge in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	99
52:	Die Eisenspeicherung in den Rektikulumzellen im Infiltrat in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	99
53:	Verhältnis der Eisenspeicherung Infiltrat/Restmyelopoese in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	99
54:	Alter und Geschlecht in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	100
55:	Die Krankheitsdauer in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	101
56:	Eiweiß- und Blutbild in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	103
57:	Die Klinik in Beziehung zur Krankheitsdauer	105
58:	Das Infiltrat in Beziehung zur Krankheitsdauer	106f
59:	Das Infiltrat im Vergleich chronische Verlaufsform/ akute Verlaufsform	110
60:	Klinische Merkmale im Vergleich chronische Verlaufsform/ akute Verlaufsform	111

2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Organmanifestationen	44
2:	Verteilungsmuster der Lymphzelleninfiltrate	53
3:	Organmanifestationen	72
4:	Blutbild	73
5:	Eiweißbild	74
6:	Morphometrische Ergebnisse - Vergleich von MW mit Knochenbefall, MW ohne Knochenbefall und Normalpatienten	77
7:	Morphometrische Ergebnisse - Vergleich von Männern und Frauen	80
8:	Morphometrische Ergebnisse - Vergleich von lymphatischem Befall des Knochenmarks mit < 20 Vol% Infiltrat und mit ≥ 20 Vol% Infiltrat	82
9:	Anteil der Fälle mit Organvergrößerung in Beziehung zur Infiltratmenge	85
10:	Knochen und Knochenmark: Verteilung des lymphatischen Befalls in Vol% (unterteilt nach Infiltrationstyp)	92
11:	Anteil der Fälle mit Organvergrößerung in Beziehung zum Infiltratverteilungstyp	102
12:	Zeitabhängigkeit der Infiltratmenge	110

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und wertvollen Diskussionen.

Mein Dank gilt insbesondere auch Herrn Dr. Hahner und Herrn Dr. Bartl für ihre konstruktive Beratung und Herrn Sandel für die Datenaufbereitung und die statistische Beratung.

Weiterhin danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben.

Lebenslauf

Am 5.10.52 wurde ich als drittes Kind des selbständigen Installateurs Hanno Bauer und seiner Ehefrau, der Verwaltungsangestellten Johanna Bauer in Regensburg geboren. Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Unterpfaffenhofen. Anschließend trat ich in das Bertold-Brecht-Gymnasium in München ein, wo ich 1972 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München als Stipendiatin nach dem Bayrischen Begabtenförderungsgesetz. Dort legte ich nach 4 Semestern die Ärztliche Vorprüfung und nach 6 Semestern den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung ab. Zum Wintersemester 1976/77 wechselte ich auf die Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, an der ich mein Studium fortsetzte und im April 1979 abschloß. Die Approbation erhielt ich im Mai 1979. Seit 1977 bin ich mit dem Dipl.-Ing., Dipl.Wirtsch.Ing. Konrad Gell verheiratet. Von Oktober 1979 bis November 1980 war ich auf der inneren Abteilung des St. Marienhospitals in Düren-Birkesdorf als Assistenzärztin tätig. Seit April 1981 arbeite ich auf der chirurgischen Abteilung des St. Augustinus-Krankenhauses in Düren-Lendersdorf.

